

**La maladie de Steinert
et le problème de la
transmission neuro-musculaire.**

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine
de Montpellier

le 30 Juin 1943

par

PIERRE PASSOUANT

Interne des Hôpitaux de Montpellier

né le 1^{er} Mars 1913 à Fleurance (Gers)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

EXAMINATEURS DE LA THÈSE	{	MM, L. RIMBAUD, professeur, <i>Président.</i>	}	<i>Assesseurs</i>
		HÉDON, professeur		
		BOUCOMONT, agrégé		
		BERT, agrégé		

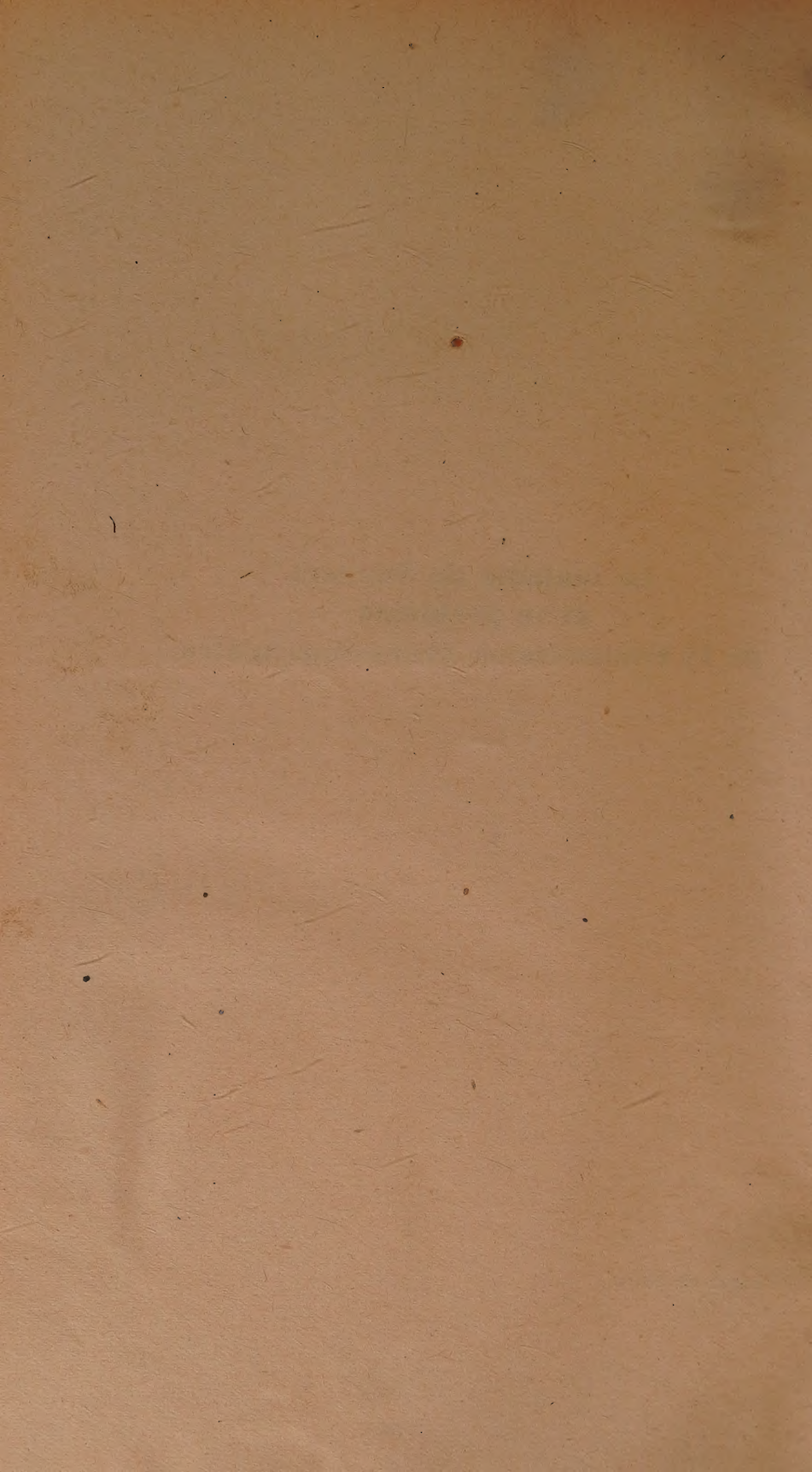
MONTPELLIER

IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ

(PIERRE-ROUGE)

1943

**La maladie de Steinert
et le problème
de la transmission neuro-musculaire**



**La maladie de Steinert
et le problème de la
transmission neuro-musculaire.**

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine
de Montpellier

le 30 Juin 1943

par

PIERRE PASSOUANT

Interne des Hôpitaux de Montpellier

né le 1^{er} Mars 1913 à Fleurance (Gers)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

EXAMINATEURS DE LA THÈSE	{	MM, L. RIMBAUD, professeur, <i>Président.</i>	{	<i>Assesseur.</i>
		HÉDON, prof.		
		BOUCOMONT, agrégé		
		BERT, agrégé		

MONTPELLIER

IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ

(PIERRE ROUGE)

1943

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

PROFESSEURS

Chaires :

Anatomie	MM. J. DELMAS.
Histologie	TURCHINI.
Physiologie	HÉDON.
Chimie biologique médicale et toxicologie	CRISTOL.
Physique médicale	PECH.
Anatomie pathologique et médecine expérimentale	BAUMEL.
Microbiologie	LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales	PAGES.
Thérapeutique et matière médicale	JANBON.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	PUECH.
Hygiène	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale	VIDAL.
Pathologie médicale et clinique propédeutique	BOULET.
Clinique médicale	L. RIMBAUD.
— — — — —	GIRAUD <i>doyen</i> .
Clinique chirurgicale	MASSABUAU, <i>assesseur</i> .
— — — — —	LAPEYRE.
Clinique obstétricale	P. DELMAS.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	EUZIÈRE, <i>doyen hon.</i>
Clinique des malad. des enf. et hygiène du 1 ^{er} âge	BOUDET.
Clinique de dermato-syphiligraphie	MARGAROT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ETIENNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU
Clinique gynécologique	N.
Clinique ophtalmologique	DÉJEAN.
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale	TERRACOI.

Charges de cours :

Anatomie	LAUX.
Histologie	GRANEL.
Radiologie	LAMARQUE.
Propédeutique chirurgicale	AIMES.

Professeurs honoraires

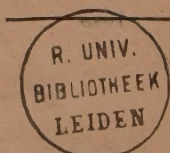
MM. TÉDENAT, BERTIN-SANS, CABANNES, GALAVIELLE,
VIRES, BOSC, VILLARD, GRYNFELT. RICHE

CHARGÉS D'ENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES

Chimie	MONNIER <i>agrégé</i> .	Clinique de la tuber-	
Microbiologie	CARRÈRE <i>agrégé</i> .	culose	VIDAL, <i>professeur</i> .
Histoire nat. médic.	HARANT, <i>agrégé</i> .	Pathologie chirur. ...	MOURGUE-
Pharmacologie	HARANT, <i>agrégé</i> .	— — — — —	MOLINES, <i>agr.</i>
Pathologie médicale.	BOUCOMONT, <i>agr.</i>	— — — — —	TRUC, <i>agrégé</i> .
— — — — —	BERT, <i>agrégé</i> .	Chirurgie expérim.	GUIBAL, <i>agrégé</i> .
Propédeutique médi.	P. RIMBAUD, <i>agr.</i>	Médecine opératoire.	ROUX, <i>agrégé</i> .
Clinique interne	PUECH, <i>professeur</i> .	Accouchements	CADÉRAS
Clinique des malad.		— — — — —	de KERLEAU, <i>agr.</i>
contagieuses	JANBON, <i>professeur</i> .	Stomatologie	HOUPERT <i>Dr. méd.</i>

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Médecine	MM. P. RIMBAUD	Chirurgie	MM. MOURGUE-MOLINES
— — — — —	BOUCOMONT	— — — — —	— — — — —
— — — — —	BERT	— — — — —	GUIBAL
Chimie	LAFON, <i>chargé d'agr.</i>	— — — — —	ROUX
Bactériologie ...	MONNIER.	Urologie	TRUC
Hist. nat. médic.	CARRÈRE.	Accouchements	CADÉRAS
	HARANT.		DE KERLEAU



TRAVAIL DE LA CLINIQUE MÉDICALE
du Professeur Louis RIMBAUD

et du

LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE
du Professeur Louis HÉDON

A LA MÉMOIRE
DE MON FRÈRE

A MA MÈRE

A MON PÈRE

AVANT - PROPOS

Avant d'exposer notre travail, nous tenons à exprimer notre reconnaissance envers tous ceux qui contribuèrent à notre formation professionnelle.

Nous devons à notre Maître M. le Professeur RIMBAUD le meilleur de notre éducation médicale. A ses côtés nous avons pu admirer un art médical fait de synthèse, d'esprit de finesse et d'intuition clinique avisée. Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse gratitude et de notre profond attachement.

M. le Professeur HÉDON nous a accueilli dans son laboratoire avec la plus grande bienveillance. Il nous a dirigé dans le domaine de la recherche physiologique et nous a mis en relation avec celui qui fut non seulement un guide éclairé pour notre travail, mais pour nous-même un ami. Nous le prions de trouver ici l'expression de toute notre gratitude.

M. le Professeur agrégé BOUCOMONT, nous a toujours témoigné la plus délicate attention et nous sommes heureux de le voir aujourd'hui parmi nos juges.

Auprès de M. le Professeur agrégé BERT, nous avons trouvé l'amitié et la bienveillance qui nous ont soutenu dans notre travail. La place qu'il occupe dans notre jury est une faible preuve de la vivacité de nos sentiments à son égard.

Au retour de notre captivité, M. le Professeur BOULET nous a soutenu dans notre réadaptation. Il a su nous aider avec toute sa discrétion affectueuse. Sur ses conseils nous avons entrepris ce travail. Nous regrettons de ne pas le compter parmi nos juges. Qu'il veuille croire à notre entière reconnaissance et à notre parfait attachement,

M. Le Professeur VIDAL fut pour nous, non seulement le maître qui nous a guidé au cours de la préparation du concours, mais encore un conseiller avisé dans des moments difficiles ; il a su enfin nous témoigner toute son amitié en des circonstances douloureuses. Qu'il soit assuré de notre respectueuse et affectueuse reconnaissance.

Nous avons eu le bonheur de profiter pendant six mois de l'enseignement très vivant et très méthodique de M. le Doyen GIRAUD. Nous avons trouvé auprès de lui la plus grande bienveillance et nous avons pu ainsi réaliser divers examens nécessaires à l'élaboration de notre travail. Nous le prions de trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

Notre reconnaissance respectueuse va vers tous les maîtres dont nous avons eu l'honneur d'avoir été l'externe ou l'interne : MM. les Professeurs MARGAROT, MASSABUAU, RICHE, LAPEYRE, BOULET, BOUDET, RIMBAUD, GIRAUD, MM. les Professeurs agrégés P. RIMBAUD, TRUC, GUIBAL, BOUCOMONT et MM. les docteurs HUGUES et A. BALMÈS.

Quant à l'internat des hôpitaux, il nous a donné les amitiés les plus sûres.

Enfin notre pensée se tourne vers nos camarades du C.I.D. 60 et particulièrement vers tous ceux qui sont encore prisonniers.

INTRODUCTION

La myotonie atrophique a été individualisée par STEINERT (1909). Mais, avant cet auteur, des observations de dystrophies musculaires signalent l'association d'atrophie et myotonie.

DANA (1888) et DELEAGE (1890) paraissent avoir été les premiers à remarquer l'atrophie musculaire chez les thomséniens. HOFFMANN (1900), dans le livre jubilaire d'ERB, fit une étude critique des diverses atrophies observées au cours de la maladie de Thomsen : l'atrophie fut considérée par cet auteur comme un phénomène symptomatique apparu au cours d'une maladie de Thomsen fruste.

ROSSOLIMO (1902) créa à propos d'une observation, le terme de « myotonie atrophique ». Mais la maladie n'acquit son individualité qu'après les travaux de BATTEN et GIBB (1909) et surtout ceux de STEINERT (1909).

STEINERT, le premier, signala les troubles dystrophiques : la calvitie, l'acrocyanose, l'atrophie testiculaire, le goître. GREENFIELD (1911) ajouta au tableau clinique la cataracte. CURSCHMANN (1911) souligna l'importance des troubles trophiques et endocriniens.

La thèse de ROUQUÈS (1931) apporta une mise au point fondamentale sur la maladie. D'après cet auteur :

au *point de vue clinique* la myotonie atrophique se caractérise par une amyotrophie à distribution particulière, des troubles myotoniques, des symptômes dystrophiques ;

au *point de vue nosologique*, la myotonie atrophique peut être considérée comme une forme clinique du groupe des

« Myopathies » comprenant la maladie de Thomsen, la maladie de Steinert et les myopathies banales ;

au point de vue pathogénique, après avoir écarté les diverses théories musculaires, discuté les théories endocriniennes et en particulier parathyroïdiennes, ROUQUÈS retient la théorie de CURSCHMANN d'après laquelle les phénomènes endocriniens et musculaires seraient coordonnés à l'atteinte des centres trophiques généraux.

Depuis la thèse de ROUQUÈS, l'étude clinique de la maladie de Steinert s'est enrichie. La description de l'atteinte des divers organes a été complétée : cœur (VAN BOGAERT, MONDON) ; glandes endocrines (HARVIER, COSTE, AMYOT) système nerveux (MAAS), troubles psychiques (RITZMEISTER), cataracte (Vos).

Des études généalogiques très poussées ont été faites (CURSCHMANN, VOS, RAVIN).

De nouvelles autopsies n'ont pas apporté l'appoint que l'on en attendait en faveur de la théorie de CURSCHMANN. Des biopsies musculaires ont vérifié les lésions histologiques décrites par SLAUCK, GUILLAIN, I. BERTRAND et ROUQUÈS.

Au point de vue pathogénique, BIELSCHOWSKY, MAAS et OSTERTAG (1933) ont posé le problème de la maladie sur le terrain de la génétique.

ROUQUIER (1935) reprenant une ancienne théorie a fait de la maladie, un syndrome extrapyramidal.

L'étude du mécanisme de la contraction myotonique a été élargie par des recherches physiologiques, pharmacodynamiques et expérimentales.

L'origine neurogène (GREGOR et SCHILDER) basée sur la persistance des courants d'action au cours de la myotonie est rejetée. L'anesthésie en effet ne modifie pas la myotonie, les courants d'action peuvent être individualisés au cours de la contraction vérratrinique.

La myotonie est donc considérée comme un phénomène musculaire. Ce serait une contraction prolongée pour GASSER et pour BROWN ; une contracture pour BREMER et pour RAVIN ;

et pourrait être comparée à la contracture neuro-musculaire. (BREMER).

Parmi les études pharmacodynamiques, on doit noter le rôle inhibiteur de la quinine sur la myotonie. WOLFF (1936), identifia le premier cette action. D'autres substances diminueraient la myotonie : adrénaline, calcium ; d'autres au contraire l'aggraveraient : acétylcholine, prostigmine. BROWN (1939) compléta l'étude de la myotonie par une expérimentation sur la chèvre.

Nous avons eu l'occasion d'examiner quatre malades atteints de myotonie atrophique ; nous devons à l'obligeance de M. le Professeur EUZIÈRE une cinquième observation.

L'étude clinique de la maladie a été le premier but de notre travail, étude qui a porté spécialement sur les lésions du muscle cardiaque, les troubles sympathiques, les troubles ostéo-articulaires observés chez nos malades.

Nous avons ensuite essayé d'envisager dans une vue générale les rapports qui pouvaient exister non seulement entre la myotonie atrophique et les autres « Myopathies » groupe individualisé par GUILLAIN et BOURGUIGNON, mais encore avec les dystrophies musculaires à allure paroxystique (myasthénie) et les dystrophies à la limite des atrophies myélopathiques (CHARCOT-MARIE).

Nous avons enfin fait une étude du muscle myotonique en nous intéressant aux modifications de la plaque myo-neurale et nous l'avons envisagé sous trois points de vue :

- 1) point de vue anatomique ;
- 2) point de vue physiologique.
- 3) point de vue pharmacodynamique.

Après avoir examiné les altérations histologiques du muscle, nous avons essayé de mettre en évidence le trouble myo-neural en nous basant sur les théories modernes de la transmission neuro-musculaire et en particulier sur la transmission neuro-humorale. Aussi avons-nous recherché les modifications de la cholinestérase dans le sang, le liquide céphalo-rachidien et le muscle strié de nos malades. Nous avons com-

plété nos recherches par le dosage de l'acétylcholine dans le muscle.

Nous avons enfin repris l'étude de l'action de diverses substances pharmacodynamiques sur la myotonie.

En nous basant sur les résultats obtenus nous avons essayé de donner une interprétation de la contraction myotonique.

Par la suite, après avoir repris les arguments des théories endocrinienne et neuro-sympathique, nous avons tâché d'intégrer aux théories pathogéniques émises l'interprétation proposée de la myotonie.

CHAPITRE I

Étiologie de la myotonie atrophique

ROUQUÈS dans sa thèse (1931) fixe à 200 le nombre de cas alors connus. Depuis lors de nombreuses observations ont été rapportées, dont nous ne saurions donner un compte exact. Une connaissance plus approfondie de la maladie, des études généalogiques très complètes (CURSCHMANN, MAAS, VOS) ont permis d'identifier de nombreux cas de myotonie atrophique. La maladie de Steinert atteint plus fréquemment les hommes que les femmes (3 hommes pour 1 femme) d'après ROUQUÈS. Néanmoins sur les 39 malades examinés par VOS il y avait 24 femmes et 15 hommes. Nos cinq observations concernent uniquement des hommes.

L'apparition de la myotonie atrophique est variable selon les pays : relativement fréquente dans les pays de langue allemande ainsi que dans les pays anglo-saxons, elle est beaucoup plus rare dans les régions méditerranéennes.

Le début de la maladie est variable. Pour VOS il se ferait surtout à deux périodes de la vie : soit avant 10 ans soit entre 20 et 30 ans. Il est rare que les premiers signes commencent après la quarantaine.

La maladie de Steinert a été considérée soit comme une maladie héréditaire, soit comme une affection acquise. Nous allons envisager ces deux étiologies.

A. - LA MYOTONIE ATROPHIQUE, MALADIE HÉRÉDITAIRE

Le caractère familial de la maladie est signalé par la plupart des auteurs. Il est néanmoins assez rare de rencontrer une forme complète dans l'ascendance des malades. Par suite de la fréquence des troubles génitaux, les naissances sont peu nombreuses et les séries ont tendance à s'éteindre rapidement. Aussi observe-t-on le plus souvent des formes incomplètes chez les parents de malades myotoniques.

Du point de vue génétique, une maladie héréditaire ne relève pas d'un facteur unique, mais d'un groupe de facteurs. A côté d'une forme complète existent de nombreuses formes parcellaires relevant de certains de ces facteurs. Ce sont ces formes que l'on rencontre dans l'ascendance des malades. MAAS a publié dans le *Brain* du mois de décembre 1937 une enquête portant sur 57 familles atteintes de myotonie atrophique. Dans ces familles, à côté des formes complètes les formes mono ou oligosymptomatiques sont fréquentes particulièrement chez les ascendants. Dans la famille citée par CURSCHMANN, à côté de malades classiques, d'autres ne présentaient qu'une cataracte ou qu'une atrophie testiculaire. Pour HENKE et SEEGER, la cataracte se rencontrerait au cours des premières générations ; la maladie ne se constituerait qu'à la deuxième ou troisième génération.

La maladie de Steinert, comme d'ailleurs toute maladie familiale se traduirait par l'extériorisation non d'un seul « gène » ou facteur unique, mais plutôt d'un groupe de plusieurs gènes. Ces différents facteurs qui composent les chromosomes sont rattachés les uns aux autres d'une manière très inégale, individualisée par MORGAN sous le nom de soudure forte ou de soudure faible. Dans le premier cas, les facteurs passent en

entier dans la descendance et la maladie familiale est complète. Dans le deuxième, le nombre de facteurs est variable et la maladie se caractérise par un ou deux symptômes, tel la cataracte ou l'atrophie testiculaire.

Les formes héréditaires : hérédité similaire, hérédité complexe.

Certains auteurs, dont CURSCHMANN, admettent l'hérédité similaire. En considérant la cataracte, l'atrophie testiculaire en tant que formes dissociées, une telle conception paraît soutenable. BËTERS et MAAS critiquent ce point de vue. Dans une famille citée par MAAS, deux des membres étaient idiots et présentaient une atrophie des muscles sterno-cléido-mastoïdiens. WAWCY et LEGRAS rapportent l'exemple d'une famille atteinte de maladie de Steinert dont deux membres auraient présenté une myopathie d'Erb. Un des fils du Dr Thomsen, d'après la monographie même de cet auteur, aurait été d'un physique frêle.

Ces exemples soulignent les points communs qui existent entre les trois dystrophies musculaires et apportent un argument génétique en faveur de la conception uniciste de GUILLAIN et BOURGUIGNON.

Dans certaines familles de myopathiques, il est possible de rencontrer des sujets qui présentent des tares au premier abord très dissemblables, mais qui sont en fait réunies au trouble primordial. Ainsi HENNER a trouvé dans une famille de myopathiques une paraplégie spasmodique. SJOVAL, sur 161 cas de myopathies, a constaté dans les mêmes familles des cas de schizophrénie, d'imbécilité, de névroses les plus diverses à côté de troubles végétatifs. GUNTHER a signalé diverses malformations : turricéphalie, exophtalmie, déformation de la denture, palais ogival. JENDRASSIK cite l'association de myopathie et de maladie de Friedreich. Chez un de nos malades (obs. III) nous avons constaté des signes frustes de neurofibromatose.

Ces différents faits s'inscrivent contre l'hérédité similaire et la séparation exclusive des maladies familiales. Ces dernières apparaissent bien plus comme des « formes cliniques différentes

d'un processus hérédodégénératif assez général atteignant avec prédilection soit l'une, soit l'autre des régions du névraxe ». (JONNESCO-SISESTI et STRÆSCO.)

L'évolution héréditaire : le phénomène d'antéposition et d'aggravation.

Sur plusieurs générations il est fréquent d'observer une aggravation de la maladie chez les sujets les plus jeunes. Il se produirait un phénomène « d'antéposition » ou d'aggravation qui favoriserait l'extinction de la maladie. Alors que seule une cataracte sénile a été individualisée chez les grands-parents, les parents présentent une cataracte à début plus récent, et les enfants une dystrophie myotonique plus ou moins complète dont les premiers signes apparaissent vers la vingtième année.

Dans les familles atteintes de maladie de Steinert, les malades les plus jeunes sont souvent les plus gravement atteints, l'atrophie musculaire est fruste au cours des premières générations pour devenir importante par la suite.

Ainsi la précession d'apparition associée à la transformation péjorative du tableau clinique amènerait l'extinction de la maladie.

Ce phénomène d'antéposition s'oppose à l'« homochronisme » décrit dans de nombreuses maladies familiales et caractérisé par l'apparition vers le même âge des troubles dystrophiques. L'hérédité homochrome a néanmoins été décrite au cours de la dystrophie myotonique : les cataractes du malade I de ROUGÈS ont été opérées à 38 et 42 ans ; celles de son père à 38 et 40 ans.

La loi d'anticipation de MOREL et MOTT est critiquée particulièrement par STRÆSCO. Pour ce dernier, un défaut de statistique serait responsable de cette interprétation. En effet, les cas de dystrophie myotonique connus sont de plus en plus nombreux, alors que, d'après la loi d'antéposition, la maladie devrait disparaître. Si le phénomène d'antéposition est parfois évident, il n'apparaît pas toujours avec autant de netteté et, dans certains cas, ce n'est pas une aggravation, mais une atténuation qui peut être constatée dans les générations suivantes.

La maladie de Steinert et les lois de Mendel.

La génétique moderne, basée sur les recherches de NAUDIN et de MENDEL et développée par les travaux récents de MORGAN et de son école, jette une lumière nouvelle sur l'étude de l'hérédité humaine.

FLEISCHER fut un des premiers à étudier l'hérédité mendélienne au cours de la maladie de Steinert. HENKE et SEEGER en ont fait, par la suite, une étude complète. Selon RAVIN et WARING (1939), la dystrophie myotonique se comporterait comme une maladie héréditaire à caractère dominant ; il n'existerait pas de transmission à caractère récessif. De même pour VOS (1938), la dystrophie myotonique est causée par un facteur héréditaire qui suit les lois de Mendel et qui est dominant.

BECKER, sur 60 cas de dystrophie musculaire appartenant à deux familles, met en évidence ce caractère dominant. Il individualise des formes légères apparaissant tardivement, se traduisant par une atteinte minime de la musculature, une évolution lente ; et des formes graves débutant dans l'enfance.

Si dans certaines familles, telles celles de FEARNSIDES et de MAAS, le caractère dominant peut être individualisé, il n'en est pas de même dans les familles citées par CURSCHMANN, GREENFIELD et par VOGT.

Pour STRÆSCO, qui a surtout étudié la transmission héréditaire des myopathies, les caractères dominant et récessif peuvent à la fois se rencontrer. Dans le premier cas, le sujet atteint ne transmettrait plus la maladie ; en réalité le début étant tardif, la transmission est déjà faite. Au cours de la transmission récessive, le début se ferait à un âge beaucoup plus jeune et l'évolution serait grave et accélérée. Certaines observations (MINKOWSKI et SILDER) plaident en faveur du caractère récessif de la transmission.

Pour certains, le caractère dominant ou récessif serait attaché au sexe. Dans de nombreuses observations, la maladie est portée par les hommes qui la recevraient de leur mère bien portante. Les conclusions des uns (MINKOWSKY, SILDER, KOS-

TAKOW) seraient en faveur d'une transmission récessive ; les conclusions des autres (SUTOVA, MELDOLESI) seraient en faveur d'une transmission dominante.

La consanguinité, qui a été si souvent accusée d'être à l'origine des maladies familiales, n'a que la valeur d'un facteur de révélation.

Certains facteurs ontogéniques, propres à chaque individu : sexe, constitution, troubles endocriniens, peuvent avoir une certaine influence dans l'apparition de ces maladies familiales. Pour BECKER (1939), les qualités héréditaires concernant la conformation générale du corps exercent une influence sur l'extériorisation du gène dominant au cours de la dystrophie musculaire progressive. Les formes légères de la maladie se rencontrent chez des sujets à constitution pycnique, les formes graves chez les sujets athlétiques. Ainsi s'expliquerait l'empreinte différente de la maladie au sein d'une même famille.

Il résulte de cette étude que les constatations concernant le jeu des facteurs héréditaires sont assez contradictoires. L'application des lois de Mendel à l'homme peut être sujette à caution. Comme l'indique MOLLARET (1939) : « une naissance humaine représente en effet un choix unitaire fait par le hasard dans la série totale (100 p. 100) des combinaisons possibles du capital germinatif correspondant ». Une comparaison avec une récolte de graines d'une plante annuelle ou bien avec une portée multiple d'un animal n'est guère possible, les influences selon les frères ou les sœurs étant déjà variables, les unités des arbres généalogiques humains ne seraient nullement comparables.

B. — LA MYOTONIE ATROPHIQUE, MALADIE ACQUISE.

Diverses circonstances étiologiques : infections, intoxications, avitaminoses, traumatisme et même syndrome de carence actuel, ont été envisagées. Nous allons les passer rapidement en revue :

1^o) **Les infections.** — La fièvre typhoïde est retrouvée dans les antécédents d'un de nos malades (Obs. III), mais les signes dystrophiques étant apparus six ans après l'évolution de cette infection, il paraît difficile de les rattacher à cette dernière. JOSSERAND a constaté, au décours d'une dothiénentérie, une paralysie des quatre membres, puis l'installation d'une hypertrophie des muscles de la ceinture pelvienne et des membres inférieurs. Un malade de GUILLAIN présenta, à la fin d'une convalescence de fièvre typhoïde grave, une myopathie à l'âge de 39 ans. BERIEL et MORENAS (1922) ont publié le cas d'un homme de 31 ans qui, après une fièvre typhoïde, présenta un affaiblissement léger du bras droit et du membre inférieur correspondant. L'état du malade fut stationnaire pendant 9 ans, puis apparut une hypertrophie des muscles de la ceinture pelvienne et des membres inférieurs avec atrophie musculaire aux membres supérieurs. La prédominance des troubles à droite indiquait une certaine relation avec les altérations musculaires du début.

Notre malade III présenta, cinq ans avant l'apparition des premiers signes musculaires, une fièvre de Malte qu'il nous paraît difficile de considérer comme responsable de la maladie.

Des antécédents de rhumatisme infectieux sont trouvés parfois au cours de la maladie de Steinert (PAUNESCO, ROSSO-LIMO, BATTEN et GIBB).

Après l'encéphalite épidémique, l'évolution progressive d'une myopathie a été constatée (GUTMANN et KILDUSKI, PAGÈS, KULIGOWSKI).

Un syndrome myotonique consécutif à une acrodynie a été décrit par DELMAS-MARSALET (1939).

La syphilis ou l'hérédo-syphilis, souvent rendues responsables des dystrophies musculaires, ont été retrouvées par BABONNEIX et DAVID, MILIAN et LELONG, HEUYER et SEMELAIGNE. — MARGAROT et ZAKHAJM (1931) ont étudié les rapports de la syphilis et des myopathies.

Souvent l'épisode infectieux prémonitoire ne peut être nettement identifié et une simple infection bâtarde paraît avoir précédé l'apparition de la myotonie atrophique (Obs.V)

Si les maladies infectieuses peuvent entraîner après elles une dystrophie musculaire ; elles peuvent aussi en précipiter l'évolution ; un de nos malades (Obs. III) présenta une aggravation de sa maladie après des accès paludéens.

2^o) **Les intoxications.**— D'après ROUQUÈS, aucune intoxication sérieuse n'a été relevée dans les antécédents des malades atteints de myotonie atrophique, malgré l'avis de certains auteurs allemands.

ACHARD, BARIETY et DESBUQUOIS ont signalé l'apparition d'une dystrophie musculaire après saturnisme, mais le toxique ne paraît pas avoir joué un rôle important dans l'apparition de cette maladie.

3^o) **Les avitaminoses.**— GENIVAL LONDRES a signalé l'amélioration d'une myotonie atrophique après absorption d'huile de foie de morue et une série d'injections polyvitaminées. Cet auteur émet l'hypothèse d'une déficience polyvitaminique au cours de la maladie de Steinert. Il compare les altérations du squelette à celles que l'on rencontre au cours du rachitisme. La cataracte liée à la coagulation des protides du cristallin pourrait dépendre d'une avitaminose (STEPP, SZILY, EKSTEIN). Enfin, la diminution de la vitamine E expliquerait la faiblesse procréatrice de ces malades.

4^o) **Rôle du syndrome de carence.**— Nous ne saurions prétendre que le syndrome de carence, actuellement si fréquent, particulièrement dans la région méditerranéenne, puisse être rendu responsable de la myotonie atrophique. Mais nous croyons que ce syndrome en accélère l'évolution. Ainsi pourrait s'expliquer la fréquence relative des cas que nous avons observés.

5^o) **Le traumatisme.**— De nombreuses observations signalent l'apparition de symptômes myotoniques après un traumatisme grave : GRUND, TETZNER, KOELICHEN, BERIEL, MONDON.

Le malade de TETZNER, à l'âge de 31 ans, après avoir été pris entre un wagon et une poutre, présenta une fracture des deux clavicules des 3^e et 4^e côtes. Cinq semaines après l'accident, la myotonie apparut aux membres supérieurs, puis aux membres inférieurs ; enfin s'installa l'atrophie musculaire.

KÆLICHEN rapporte l'observation d'un malade qui fut enseveli au cours de l'éclatement d'un obus. Pendant un mois il présenta une paralysie incomplète des quatre membres et une perte de la parole. La récupération se fit par la suite, mais d'une manière incomplète pour la motilité. Deux ans après apparaissait une perte des cheveux et s'installait le syndrome au complet.

Le malade de MONDON, ARTHUR et PASQUET, six ans après un traumatisme cranio-encéphalique grave (blessure crânienne par grenade), présenta un syndrome myotonique d'abord localisé aux fléchisseurs de la main, puis généralisé. L'amyotrophie apparut huit ans après. Entre temps s'étaient développés divers signes dystrophiques (cataracte bilatérale, calvitie fronto-pariétale). Chez le malade de notre observation III, après une dothiéntérie et une fièvre de Malte, on constata des troubles du comportement, mais ce ne fut qu'après une contusion cérébrale (le malade fut renversé par un tramway) qu'apparurent les premiers signes myotoniques.

L'origine traumatique de la dystrophie myotonique est assez discutée. Le traumatisme est difficilement imputable lorsque l'affection apparaît après un temps assez long. On est, de plus, en butte avec les difficultés que donne l'interrogatoire des malades. Ainsi le malade de HOFFMANN, considéré par cet auteur comme un myopathe post-traumatique, avait été réformé à l'âge de 22 ans, bien avant le moment de l'accident, pour une paralysie des muscles scapulaires.

On a voulu caractériser ces dystrophies post-traumatiques par une évolution non progressive, mais ceci est sujet à caution.

Le fait de considérer la maladie de Steinert uniquement comme une maladie héréditaire soulève des objections.

Dans de nombreux cas en effet les parents des malades sont d'apparence saine. En fait, le processus dégénératif doit être recherché d'une manière large chez les ascendants. S'il est

rare de retrouver la maladie complète, on peut observer par contre la cataracte, que l'on peut considérer comme une forme mineure de l'affection (Obs. I, II, IV). D'autres processus dégénératifs, assez éloignés au premier abord de la myotonie atrophique, peuvent être constatés chez les parents : crise maniaco-dépressive, pseudo-sclérose, spasme de torsion. De tels faits seraient en faveur d'une certaine communauté entre les diverses maladies héréditaires, que l'on pourrait considérer comme « des formes cliniques d'un processus hérédodégénératif dont la diversité de forme dépendrait de la nature de la soudure factorielle ».

Les circonstances étiologiques : infections, avitaminoses, traumatisme, pourraient être interprétées plutôt comme des facteurs favorisant l'apparition de la maladie.

Pour JONESCO-SISESTI et STRÆSCO (1939), les facteurs étiologiques au cours des myopathies devraient être considérés uniquement comme des facteurs conditionnels, véritables « catalyseurs » de la genèse de certaines maladies héréditaires. Ce rôle catalyseur du facteur étiologique pourrait même exister dans les dystrophies considérées comme uniquement héréditaires. Ainsi les premiers signes d'une maladie de Friedreich étaient associés à une réaction du liquide céphalo-rachidien chez une jeune malade de GUILLAIN et MOLLARET.

Si la notion d'hérédité peut être individualisée au cours de la maladie de Steinert, il existe de nombreux cas où on ne la retrouve pas. C'est dans de telles formes que le rôle joué par des facteurs étiologiques a été envisagé. Néanmoins nous ne croyons pas qu'une circonstance étiologique isolée puisse déterminer la maladie de Steinert. Nous pensons qu'il existe une débilité héréditaire, dont l'importance varie suivant le degré des soudures factorielles. Dans les formes légères, des circonstances étiologiques feront apparaître la maladie qui, dans les formes graves, se sera dévoilée d'elle-même.

CHAPITRE II

Étude clinique de la myotonie atrophique

Nous envisagerons :

— En premier lieu l'étude du **syndrome musculaire** en étudiant successivement les modifications

- 1) *du muscle strié,*
- 2) *du muscle cardiaque,*
- 3) *du muscle lisse.*

— Secondairement l'étude du **syndrome neuro-endocrino-sympathique** dans laquelle nous distinguerons

- 1) *les troubles endocrino-sympathique,*
- 2) *les troubles neurologiques.*

— Enfin nous terminerons par l'étude du **syndrome humoral** que nous rattachons, pour en faciliter l'exposé, à ce chapitre clinique.

I. — SYNDROME MUSCULAIRE

A. — ÉTUDE DU MUSCLE STRIÉ.

1^o) L'atrophie musculaire.

D'après STEINERT, BATTEN et GIBB, l'atrophie musculaire aurait une topographie particulière prédominant sur les muscles de la face, les muscles sterno-cléido-mastoïdiens, les muscles des avant-bras et particulièrement le long supinateur, les petits muscles des mains, les péroniers et les muscles antéro-externes de la cuisse. En réalité on ne peut énoncer aucune règle précise concernant cette topographie.

Face.

La plupart des muscles de la face peuvent être atrophiés, ce qui donne au malade le masque myopathe, déjà décrit par LANDOUZY et DEJERINE dans la myopathie facio-scapulo-humérale. Le facies sans expression, figé, souligné par la calvitie, prête à ces malades une ressemblance typique. L'atrophie porte sur tous les muscles de la face, plus particulièrement sur les orbiculaires. La fermeture des paupières est incomplète et pendant le sommeil les yeux sont à moitié ouverts. Le ptosis palpébral est fréquent. Les plis naso-labiaux sont effacés, les narines ne peuvent être dilatées, Le malade a de la peine pour siffler, pour enfler les joues, le museau de tanche est impossible ou difficile à faire. D'après CURSCHMANN les muscles du front seraient moins atteints.

La graisse tissulaire de la face fond assez rapidement, les

bourrelets adipeux des joues et des tempes disparaissent très vite. Les muscles masticateurs sont très fréquemment atrophiés, ce qui provoque une saillie des apophyses zygomatiques. Les muscles ptérygoïdiens peuvent être touchés (ROUQUÈS); il s'en suit une laxité de l'articulation temporo-maxillaire pouvant entraîner une luxation du maxillaire inférieur. L'atrophie des muscles du voile du palais est signalée par ALBRECHT et par NICKAU. Le voile peut être réduit à la minceur d'une lame de papier, ce qui entraîne des troubles de la voix (nasonnement) et surtout des troubles de la déglutition. Les muscles de la langue sont rarement atteints. L'œsophagoscopie peut révéler une flaccidité de la paroi de l'œsophage.

Les muscles du larynx sont lésés de manière variable : parésie, atrophie d'un abducteur, d'un adducteur, d'un crico-aryténoïdien. Pour CURSCHMANN il n'y aurait jamais de paralysie d'une corde vocale. La voix est très fréquemment modifiée 25 fois sur 30 cas observés par FLEISCHER. Elle est le plus souvent nasonnée, monotone, un peu rauque. Lorsque les muscles des lèvres et de la langue sont touchés, la parole devient absolument inintelligible.

Con.

L'atrophie du muscle sterno-cléido-mastoïdien est très fréquente. Sur 30 cas elle a été rencontrée 19 fois par FLEISCHER et 14 fois sur 18 cas par CURSCHMANN. Nos 5 malades présentaient une atrophie importante de tout le muscle. L'atteinte des muscles trapèze et des muscles scalènes est plus rare.

Muscles du tronc.

L'atteinte des muscles des gouttières peut entraîner des déformations vertébrales : scoliose ou lordose. La déformation « en ventre myopathique » est assez rare; nous l'avons constatée chez un de nos malades (Obs. III).

Membres supérieurs.

L'atrophie prédomine sur les avant-bras, le muscle le plus précocement et le plus fréquemment atteint étant le long

supinateur. Quant aux fléchisseurs et aux extenseurs, leur altération est concomitante (CURSCHMANN, FLEISCHER).

Les muscles des mains sont moins fréquemment touchés. Les interosseux et les lombricaux sont parfois lésés. L'atrophie des muscles thénariens a été observée chez un de nos malades.

Les muscles du bras sont parfois lésés, soit le triceps, comme dans l'observation d'André THOMAS et CEILLIER, soit le biceps. L'atrophie des muscles de la ceinture scapulaire est rencontrée dans peu de cas (BUENO). Les « scapulæ alatae » sont moins fréquentes qu'au cours des myopathies.

MASSION VERNIORY cite une observation avec prédominance de l'atrophie musculaire à la racine des membres. Dans ce cas, le seul trouble trophique constaté fut une obésité du tronc et de la racine des membres. La réaction myotonique existait sur certains membres. L'examen du cristallin révélait une cataracte type VOGT-FLEISCHER.

Membres inférieurs.

L'atrophie prédominant sur les muscles de la jambe : loge antéro-externe, muscles péroniers, est responsable de troubles de la marche, particulièrement du steppage.

Nous avons observé chez deux de nos malades une atrophie du muscle quadriceps. Dans un de ces cas nous avons retrouvé une dissociation de l'atrophie, signalée par ROUQUÈS avec prédominance sur le muscle vaste interne, sans atteinte du droit antérieur et du vaste externe. Les muscles des pieds ne présentent en général aucune anomalie. Les muscles de la ceinture pelvienne peuvent être atteints (Obs.II), le malade présentant alors une démarche de myopathe avec dandinement.

Tous les muscles peuvent être touchés par l'atrophie. Néanmoins il nous semble que, par ordre de fréquence, les muscles de la face et particulièrement les masticateurs, les sterno-cléido-mastoïdiens, les muscles des avant-bras et surtout le long supinateur sont atteints.

L'atrophie n'est pas toujours symétrique. Chez un de ses malades, MAAS a constaté une nette différence entre les mus-

cles droit et gauche. ROUGUIER et CHATAIN ont observé des formes unilatérales.

Les secousses fibrillaires ont été rarement constatées (LORTAT-JACOB et THAON, ADIE et GREENFIELD, KÆLICHEN, ROUQUÈS). Il ne semble pas qu'on doive leur attribuer une valeur particulière, bien que KÆLICHEN les considère comme une preuve de l'origine myélopathique de la maladie.

L'existence d'une *pseudo-hypertrophie musculaire* est discutée. Certaines observations paraissent la relater. C'est ainsi que HUET et Madame LONG-LANDRY insistent chez un de leurs malades « sur le volume énorme des mollets ». MAAS relate un cas avec hypertrophie des muscles de l'éminence thénar et hypothénar. Pour cet auteur la pseudo-hypertrophie qui apparaît au début, disparaît de bonne heure au cours de l'évolution de la maladie. Pour ADIE et GREENFIELD, la pseudo-hypertrophie des muscles serait liée à une conservation de certains faisceaux musculaires. Pour d'autres, au contraire, il existerait une véritable pseudo-hypertrophie musculaire au cours de la maladie de Steinert.

2^o) La myotonie.

Nous envisagerons cette étude sous trois angles :

- a) la myotonie dans les mouvements volontaires,
- b) la myotonie mécanique obtenue par percussion du muscle myotonique,
- c) la myotonie électrique.

a) *La myotonie dans les mouvements volontaires.* — Elle se traduit par une lenteur et une difficulté de la décontraction des muscles. Elle est rarement généralisée dans la maladie de Steinert ; elle est surtout localisée aux muscles fléchisseurs de la main. Dans l'acte de desserrer le poing, le malade présente une grande difficulté pour ouvrir la main. Un de nos malades (Obs. III) plaçait son poignet en hyperextension sur l'avant-bras et après un temps de latence, au cours duquel le poing ne pouvait être desserré, les doigts étaient lentement étendus dans un ordre variable, le pouce restant le dernier fléchi.

La myotonie peut se manifester au cours des mouvements du pouce (opposant et adducteur du pouce), de la langue (Obs. II), des orbiculaires des yeux, des muscles masticateurs (Obs. V). VERBIEST a décrit la convergence myotonique : la myotonie se produisant au cours de la convergence des globes oculaires et étant accompagnée de rétrécissement myotonique de la pupille. NOGUÈS et SIROL signalent une myotonie des mâchoires. Elle a été rarement observée aux membres inférieurs. Un de nos malades (Obs. II) présentait ce type de myotonie au début de son affection.

La myotonie est essentiellement variable et de nombreux facteurs peuvent l'influencer.

Elle s'atténue en général avec la répétition du mouvement, néanmoins KLEIST, chez un de ses malades, n'a constaté aucune modification au cours d'une telle manœuvre.

Elle s'exagère après un exercice important. Tel le cas d'un malade qui, après une partie de tennis, ne pouvait lâcher sa raquette, tel autre qui s'étant jeté à l'eau pour sauver une personne qui se noyait, ne put ouvrir la main qui serrait la nuque du noyé.

La température a aussi une influence sur la myotonie ; classiquement le froid l'exagère.

La myotonie peut être associée à de petits mouvements cloniques. Il en était ainsi chez un malade de MASS dont l'extension du doigt était interrompue par ces petits mouvements.

b) *La myotonie mécanique.* — Elle est recherchée par la percussion du muscle avec un marteau à réflexes. Normalement, la percussion du muscle provoque une contraction dite « idio-musculaire » qui, d'après BOURGUIGNON, ne s'obtient que par la percussion au point moteur.

Au cours des dégénérescences primitives du muscle, les fibres musculaires sont plus facilement excitées. ce fait serait pour BOURGUIGNON « l'expression mécanique de la diminution de la rhéobase des fibres qui ne répondent plus ou difficilement

au nerf ». La contraction obtenue est toujours modifiée, soit lente, soit myotonique.

Les réponses du muscle myotonique à la percussion par le marteau peuvent être localisées ou diffuses à tout le muscle, selon le nombre des faisceaux musculaires excités. Dans le premier cas, on constate la formation de bourrelets musculaires (myœdème) ou de sillons en godets. Dans le deuxième cas, il se fait une contraction globale : la percussion de l'éminence thénar entraîne une adduction du pouce, la percussion du biceps une flexion de l'avant-bras sur le bras. La décontraction du muscle est très lente et il se fait une conservation de l'attitude qui dure de 5 à 20 secondes.

La myotonie mécanique ne s'observe pas sur tous les muscles. Nous l'avons facilement constatée à la percussion de l'éminence thénar. Pour MAAS, elle pourrait être observée sur tous les muscles striés, chez les malades examinés couchés et avec plus de fréquence sur les muscles extenseurs que sur les muscles fléchisseurs.

Elle est variable, comme nous l'avons signalé, au cours de l'évolution de la maladie. Nette au début, on ne l'obtient plus tard qu'à la percussion du point moteur; elle disparaît enfin lorsque l'atrophie musculaire est importante. Une telle évolution souligne les rapports qui existent entre la myotonie et l'atrophie qui se succèdent au cours de l'évolution de la maladie. Une réserve semblerait devoir être faite pour les myopathies. En effet depuis les travaux d'ERB, DEJERINE et surtout BABINSKI et JARKOWSKI, l'abolition de la contraction idio-musculaire est considérée comme fréquente au cours des myopathies. En fait, la « contraction idio-musculaire » diffuse comme la contraction myotonique ne peut être observée que sur des muscles ayant conservé une certaine trophicité. Ces deux réactions disparaissent lorsque l'atrophie atteint un stade avancé.

c) *La myotonie électrique.* — L'excitation du muscle myotonique par un courant électrique donne une réaction particulière : la réaction myotonique, qui a été identifiée par ERB

mais dont les caractères ont été précisés par les remarquables recherches de HUET et BOURGUIGNON sur la réaction galvanotonique.

Nous n'envisagerons pas en détails les réponses du muscle myotonique aux courants galvaniques et faradiques, renvoyant sur ce point aux articles de BABONNEIX. Nous ne reprendrons que les caractères essentiels de la réaction myotonique par une étude succincte de l'excitabilité faradique et galvanique du muscle, et nous terminerons par une étude de l'excitabilité des nerfs.

— *Excitabilité faradique.* — En excitant un muscle normal par des courants à interruption fréquente (10 à 50 par seconde) on provoque un tétanos qui persiste pendant le passage du courant. Dans le muscle myotonique avec un courant d'intensité moyennement forte il se produit une contraction qui persiste après la cessation de l'excitation et qui ne disparaît que graduellement. La contraction faradique prolongée est de 5 à 10 secondes. D'après ces résultats la réponse myotonique présenterait les caractères d'une contracture.

— *Excitabilité galvanique.* — Lorsqu'un muscle normal est excité par un courant continu de faible intensité on observe deux secousses, l'une à la fermeture, l'autre à l'ouverture du circuit. Entre les deux, le muscle reste au repos.

Si l'intensité du courant est augmentée, le muscle ne se relâche pas complètement dans l'intervalle des deux secousses ; ce phénomène a été décrit par HUET et BOURGUIGNON sous le nom de contracture galvanotonique, ou galvanotonus. Sur le muscle myotonique, la réaction galvanotonique persiste à l'ouverture du courant et donne la **réaction galvanotonique durable** spécifique de la myotonie.

Ainsi, la fin de la contraction caractérisée par une augmentation de la durée du relâchement du muscle est spécifique de cette réaction. Elle augmente avec l'intensité de l'excitation. Elle disparaît si l'excitation est répétée plusieurs fois, mais reparait après un repos suffisant. Elle est sensible à certaines substances pharmacodynamiques. Elle diminue après une injection d'adrénaline alors que l'acétylcholine ne produit aucun effet. BREMER et MAGE, en injectant 5 milligrammes

d'atropine en deux fois à 2 heures d'intervalle, n'ont obtenu aucune variation. Par contre WEISS et KENNEDY, après une injection unique de 6 milligrammes d'atropine, ont constaté la disparition de la myotonie.

La réaction myotonique s'observe sur les muscles présentant une myotonie volontaire ou mécanique, mais elle peut se voir sur les muscles apparemment sains. Elle est rencontrée dans la maladie de Thomsen et les myopathies où elle a été trouvée constante par BOURGUIGNON, HUET et LAUGIER. Mais au cours des myopathies, cette réaction présente quelques caractères particuliers. Elle est, en effet, plus transitoire et plus localisée et pour l'obtenir des intensités plus fortes sont nécessaires. En plus, chez les myopathes on rencontre la contraction galvanotonique non durable, qui n'est pas observée au cours des myopathies myotoniques, mais qui est courante au cours de la dégénérescence wallérienne. Ainsi s'expliqueraient « des soi-disant réactions de dégénérescence rencontrées chez les myopathes » (ROUQUÈS).

L'inversion de la formule polaire est souvent associée à la réaction galvanotonique durable. Normalement les contractions produites à la fermeture du courant sont plus fortes au pôle négatif qu'au pôle positif. Sur le muscle myotonique, les deux secousses produites à la fermeture sont égales ($NFe = PFe$) ou bien la secousse au pôle positif dépasse celle du pôle négatif ($PFe > NFe$).

— *Excitabilité des nerfs.* — On ne constate pas de modification importante au courant galvanique et faradique. Néanmoins en utilisant des courants de forte intensité, on peut obtenir une contraction légèrement prolongée (neurotonus). CLUZET et FROMENT auraient obtenu dans un cas une MYR typique qui pourrait s'expliquer par la violence de la secousse ainsi provoquée (POURPRE).

3°) Les chronaxies.

Nous compléterons l'étude de la myotonie électrique en analysant les modifications de l'excitabilité du muscle myotonique individualisées par les recherches des chronaxies.

Normalement la chronaxie du muscle est égale à celle du nerf (loi de l'isochronisme de LAPICQUE). Toutes les fois qu'il existe une différence entre les deux (hétérochronisme nerf-muscle) la transmission neuro-musculaire devient difficile et l'excitation du nerf n'entraîne plus la contraction du muscle.

Au cours de la maladie de Steinert, BOURGUIGNON a montré que la chronaxie de la fibre myotonique était comprise entre 40 σ et 80 σ . De plus, sur un même muscle on trouve des fibres dont les valeurs fonctionnelles sont différentes, les unes ayant une excitabilité extrêmement petite, les autres au contraire une excitabilité normale.

Différents agents physiques ou pharmacodynamiques peuvent modifier la chronaxie de la fibre myotonique (MARINESCO). Le bain froid, augmente la chronaxie, alors que la chaleur (diathermie) la diminue. L'hyoscyne, paralysant du parasympathique, abaisse la chronaxie.

L'hyperpnée en créant un état d'alcalose, entraînerait une augmentation de cette dernière.

Nous terminerons ce chapitre par un bref aperçu concernant l'étude des courants d'action musculaires au cours de la maladie de Steinert.

4^o) Les courants d'action musculaires.

Au cours de la contraction musculaire peuvent s'individualiser des courants électriques, courants d'action ou potentiels d'action, correspondant aux perturbations électriques qui se produisent après la stimulation de toute cellule. Au cours de la contraction myotonique, les courants d'action persistent pendant la phase de décontraction. Après une excitation faradique du muscle myotonique, on constate, d'après SCHAEFFER, deux types de potentiel d'action. Les premiers disparaissent à la fin de l'excitation faradique, pour faire suite au moment où la contraction diminue à une série de petites oscillations dont la fréquence serait de 70 à 150 par seconde. Les mêmes images électromyographiques se rencontreraient après l'excitation mécanique (myotonie mécanique). Au cours de la contraction volontaire, les courants d'action de la phase

de décontraction sont moins nettement individualisés. Aussi GREGOR et SCHILDER les considèrent-ils de même type que ceux qui correspondent à l'innervation cérébro-spinale. En fait, au cours de la contraction volontaire, existe un « enchevêtrement » de l'excitation volontaire et de la contraction myotonique. A l'ouverture du poing fermé les courants d'action volontaire des muscles fléchisseurs sont remplacés par les courants de la contraction prolongée ; mais si à ce moment les muscles extenseurs entrent en action, ceux-ci en inscrivant leur courant d'action masquent les courants correspondants de la contraction myotonique.

Les phénomènes électriques observés au cours de la contraction myotonique paraissent correspondre à un phénomène uniquement musculaire. L'anesthésie n'entraîne aucune modification de ces courants d'action ; aussi l'hypothèse neurogène, d'après laquelle ces modifications électriques dépendraient d'un réflexe proprioceptif, doit être rejetée.

L'étude des courants d'actions apporte un argument important en faveur de l'origine musculaire de la myotonie. Quant à rapporter ce phénomène à une excitabilité anormale du sarcoplasme, on ne saurait l'envisager en tenant compte uniquement des manifestations électriques accessoires de la contraction (ALTENBURGER).

B. — ÉTUDE DU MUSCLE CARDIAQUE.

Au cours de la maladie de Steinert, comme d'ailleurs au cours des autres dystrophies musculaires, il est fréquent de constater des anomalies du muscle cardiaque. Il est en effet assez logique qu'une affection qui se traduit par des lésions musculaires diffuses présente une note cardiaque.

Les troubles observés sont variables. S'il est rare de constater des lésions valvulaires ou des signes d'insuffisance cardiaque, par contre les modifications électrocardiographiques sont presque constantes. Nous les avons retrouvées chez quatre de nos malades.

Avant d'attribuer à la myotonie atrophique les troubles cardiaques observés, il est bon d'éliminer toute cause contingente qui pourrait en être responsable. Certains malades sont âgés et présentent une sclérose vasculaire d'importance variable ; d'autres peuvent avoir leur endocarde atteint par une affection antérieure. Aussi est-il nécessaire de creuser le passé pathologique de ces malades, d'en faire le bilan vasculaire. En un mot, il faut être assez circonspect, avant de rapporter à une atteinte primitive du muscle cardiaque, les lésions cliniques constatées.

Il est rare de rencontrer une lésion valvulaire au cours de la dystrophie myotonique. Seul un de nos malades (Obs. III) indemne de tout passé cardiaque, présentait un souffle mésosystolique piaulant. Le phonocardiogramme enregistrait à la région apexienne un ventre vibratoire protosystolique de 0,12 secondes, formé par des oscillations croissantes, puis décroissantes de fréquence assez élevée ; le deuxième bruit était normal ; à la région basilaire il existait un dédoublement constant du deuxième bruit.

L'hypertrophie du cœur a été assez souvent signalée au cours des myopathies (VIREs et ANGLADA, COSTE et FAUVET, BAUMEL, BERT et BÉTOULIÈRES). Elle est considérée soit comme une hypertrophie vraie, soit comme une pseudo-hypertrophie, liée à la dégénérescence scléro-lipomateuse des fibres myocardiques.

Au cours de la maladie de Steinert, l'orthodiagramme a été trouvé normal par MONDON et HAGUENAU ; HARVIER et DECOURT ont constaté une légère hypertrophie du ventricule gauche. Chez deux de nos malades (Obs. I et II) le cœur était augmenté de volume.

Parmi les *troubles du rythme* le plus fréquent est la bradycardie. Elle est signalée par de nombreux auteurs (HAGUENAU, HARVIER, MONDON, BERT). Chez nos cinq malades la fréquence du pouls ne dépassait pas 60 pulsations par minute ; chez l'un même (Obs. I) le pouls descendait à 30 pulsations.

L'origine sinusale paraît la plus probable. Cette bradycardie, en général modérée, est parfois associée à une arythmie respiratoire. Les différentes épreuves : orthostatisme, exercice musculaire, injections d'atropine, provoquent assez souvent une accélération du cœur. Elle peut être considérée comme la traduction d'un état d'hyposympathicotonie ou mieux d'hypervagotonie, qui s'illustre par les crises vagales avec bradycardie, lipothymies et parfois syncopes qui peuvent se produire au cours de cette affection.

Pour MASS et ZONDECK, la bradycardie aurait une origine différente et dépendrait d'un trouble de conduction auriculo-ventriculaire, extériorisé par l'augmentation de l'espace PR.

D'autres troubles du rythme peuvent être rencontrés au cours de la maladie de Steinert. L'arythmie auriculaire a été signalée par CHRISTENSEN, l'arythmie complète avec fibrillation auriculaire par BREINDENBACH. Le malade de MONDON présentait des extrasystoles ventriculaires interpolées.

La *tension artérielle* est variable d'après GUILLAIN et ROUQUÈS. Elle peut être basse, normale ou légèrement augmentée. CURSCHMANN et NÖGELI ont le plus souvent observé une baisse tensionnelle, attribuée par ces auteurs aux troubles sympathiques

et endocriniens, si fréquents au cours de cette maladie. Chez nos cinq malades, les chiffres tensionnels que nous avons relevés nous ont donné chez deux, des résultats presque normaux, et chez les trois autres une hypotension notable.

L'étude électrocardiographique est du plus grand intérêt au cours de la myotonie atrophique, comme d'ailleurs au cours des dystrophies musculaires. Dans la plupart des cas, des modifications peuvent être décelées. Seuls PUDDU et MUSSAFIA, sur 33 cas de dystrophie musculaire, n'auraient trouvé des anomalies que dans trois cas. Nous ne retrouvons pas cette proportion. Quatre sur nos cinq malades ont présenté des électrocardiogrammes anormaux.

L'espace PR est fréquemment augmenté (MAAS et ZONDECK MONDON). Chez deux de nos malades (Obs. I et II) l'augmentation était légère : 0''22 et 0''24 ; chez un troisième (Obs. III) elle était importante : 0''28. Cet allongement de l'espace PR n'est pas retrouvé par A. et L. VAN BOGAERT au cours des myopathies.

L'onde R est le plus souvent d'une durée normale, 0''04 à 0''06, elle peut être élargie : durée 0''08 ; elle peut être très élargie : durée 0''20 (Obs. III).

L'onde R était particulièrement marquée chez des malades de VAN BOGAERT.

L'onde S peut faire défaut. A. et L. VAN BOGAERT ont insisté sur un aspect particulier de l'onde S et de la ligne ST. Ils ont en effet constaté dans trois cas de myopathie myotonique, un cas de myopathie avec cataracte, un cas de myopathie de type distal : la naissance de l'onde T soit directement de la branche descendante de R, soit après une onde S bien dessinée, mais toujours au-dessus de la ligne iso-électrique. Le décalage de ST, généralement faible, a été trouvé plus net en DI et DII et était particulièrement prononcé, lorsque l'onde T naissait directement de la branche descendante de R. Ce décalage de ST au-dessus de la ligne iso-électrique a été retrouvé par CLAUDÉ, COSTE et FAUVET.

L'onde T, parfois ample et large, est classiquement considérée comme toujours positive. Chez un de nos malades (Obs. III)

Fonde T était négative dans les trois dérivations. Cette anomalie était associée à une onde rapide très élargie et de sens opposé, traduisant ainsi un bloc des branches (fig. I a).

L'enregistrement électrocardiographique décèle donc des troubles de la conductibilité qui, du simple allongement, peuvent aller jusqu'au bloc des branches.

Nous donnons l'interprétation résumée des électrocardiogrammes de trois de nos malades que nous devons à l'obligeance du docteur ARMAND.

OBS. I. — Bradycardie sinusale (30) avec allongement de l'espace PR de 0''24 et discrète atypie des ventriculogrammes, empâtement des branches de l'onde rapide RS et légère sus-dénivellation de la ligne ST en D I et D II. Onde lente positive en D I et D II, absente en D III.

OBS. II. — Ondes auriculaires normalement constituées, précédant de 0''22 les complexes ventriculaires. Les ondes rapides sont positives dans les trois dérivations, bas voltées en D I (2 mm.) et en D II (6 mm.). Onde T positive dans les trois dérivations, d'amplitude normale. Légère sus-dénivellation de l'espace ST dans les trois dérivations.

OBS. III. — Ondes auriculaires inapparentes en D I et D III, à peine dessinées en D II. Espace PR : 0''28. Complexes ventriculaires du type aphasique en D I et D II, onde initiale triangulaire de sens positif (5 mm.) et à base très élargie (0''20) raccordée à l'onde terminale de direction inverse par une ligne ST légèrement sous-dénivelée. En D III l'onde initiale est en forme de W, l'accident T iso-électrique. Important trouble de la conductibilité avec allongement de l'espace PR et bloc de la branche droite.

Des lésions primitives du cœur n'ont pas été signalées au cours de la dystrophie myotonique. Seule l'autopsie d'un malade de STEINERT a montré une atrophie jaune du myocarde avec dilatation cardiaque et insuffisance tricuspидienne fonctionnelle, mais ce malade était mort de tuberculose pulmonaire. Le ventricule gauche du cœur du malade VI de ROUGUÈS était hypertrophié, mais des lésions d'artérite diffuse rendaient explicable cette hypertrophie.

Par contre, au cours des myopathies où les vérifications anatomiques ont été plus nombreuses, des altérations du myocarde ont été constatées. BUNTING a décelé des altérations des



a) Obs. III. — Dérivations I et II.



b) Obs. I. — Dérivation I.



c) Obs. II. — Dérivation II.

fibres myocardiques comparables à celles des muscles volontaires. YOSHIDA, chez un malade de 20 ans, a constaté un gros cœur avec amincissement des parois. L'étude histologique révéla une atrophie très marquée des fibres musculaires réduites en fragments plus ou moins courts ; la striation avait disparu, il existait des foyers de nécrose ; il n'y avait pas d'infiltration cellulaire inflammatoire, pas d'hyperhémie ; les vaisseaux étaient intacts.

Ces constatations anatomiques rapprochent les lésions du muscle cardiaque de celles du muscle strié. Peut-on les considérer en relation avec un trouble de l'innervation cardiaque ? Existerait-il dans le muscle cardiaque des troubles dans la transmission neuro-musculaire semblables à ceux que nous indiquerons pour le muscle strié ? La prédominance vagale de ces malades est un argument en faveur de l'exagération du système cholinergique et peut-être de l'excès d'acétylcholine dans le muscle cardiaque.

A l'heure actuelle, nous ne pouvons appuyer cette hypothèse par des dosages d'acétylcholine faits sur un cœur de myotonie. Néanmoins certains faits plaident en faveur d'une telle interprétation.

POMODORO (1932), après injection d'acétylcholine chez l'homme normal, a constaté des troubles du rythme comparables à ceux que l'on rencontre au cours de la myotonie atrophique. La bradycardie était fréquente et parfois même importante. L'électrocardiogramme décelait un allongement de PR, parfois une suspension du rythme sinusal avec apparition du rythme idio-ventriculaire.

Les modifications du taux du sang en potassium peuvent entraîner des anomalies électrocardiographiques importantes. CHAMBERLAIN (F.L.) SURDER et ZWENNER, après injection de chlorure de potassium chez le chat ont noté des altérations : aplatissement de l'onde T pouvant aller jusqu'à son inversion, diminution du voltage des complexes rapides, dissociations auriculo-ventriculaire, bloc des branches, fibrillation auriculaire.

Enfin au cours de l'intoxication par la vératrine, qui provoque sur les muscles striés une contracture comparable à la

contraction myotonique, il se produit des altérations cardiaques semblables à celles que l'on observe au cours de la myotonie atrophique.

SOAJE ECHAGUE (1940) a étudié les effets de la vératrine sur les courants d'action du cœur et a constaté les troubles suivants : bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire disparaissant progressivement, mais laissant subsister un allongement de PR, augmentation du voltage des ondes R et S, allongement de la base de T avec possibilité d'onde T gigantesque.

Ces différents faits sont en faveur d'une analogie de lésions, entre le muscle strié et le muscle cardiaque, au cours de la maladie de Steinert. Nous verrons ultérieurement l'importance que jouent, à notre avis, les troubles de la transmission neuromusculaire et la production en excès de l'acétylcholine, dans la genèse des troubles musculaires. Faut-il envisager une même origine pour l'atteinte du muscle cardiaque, et interpréter ces lésions par une altération du système cholinergique (parasympathique) ? Nous ne saurions nous prononcer actuellement ; de nouvelles recherches sont encore nécessaires.

C. — ÉTUDE DU MUSCLE LISSE.

Il est rare que les muscles lisses soient atteints au cours de la maladie de Steinert, cependant des phénomènes myotoniques ont été décrits au niveau de la vessie et des pupilles.

ROUQUÈS, dans sa thèse, rapporte une observation d'Eulenburg, concernant un thomsenien qui présentait après le réveil une difficulté de la première miction attribuée à une myotonie du sphincter vésical. Ce phénomène n'a pas été retrouvé depuis la description d'Eulenburg.

La « réaction myotonique » de la pupille entrevue par PILTZ (1940) a été décrite par la suite par SAENDER et par STRASSBURGER. Elle a été observée au cours de la dystrophie myotonique par HOCHÉ, KEHRER, SCHARNKE et FULL. Elle se traduit par une abolition du réflexe photomoteur et consensuel, qui n'est pas retrouvée à la chambre noire, où la pupille se dilate lentement pour se contracter très lentement lorsque le malade passe au jour ; à la convergence, comme d'ailleurs à l'accommodation, la décontraction de la pupille est très lente. Cette réaction a d'abord été attribuée par SAENDER à une myotonie des muscles iriens. Une telle interprétation a été fortement critiquée, en particulier par NONNE et par BALEZOWSKI qui considèrent la réaction myotonique comme un stade précoce du signe d'Argyll-Robertson.

L'étude de la pupille myotonique a rebondi après la description par ADIE (1932) d'un syndrome neurologique sans étiologie précise, caractérisé par une réaction myotonique des pupilles associée à une abolition des réflexes tendineux. Pour ADIE, la lenteur des réactions pupillaires serait due « à des modifications de l'activité des cellules de la partie végétative du noyau oculo-moteur ».

L'abolition des réflexes tendineux dépendrait aussi de trou-

bles du système végétatif et le neurologue anglais fait à ce sujet une comparaison avec l'aréflexie observée au cours de la dystrophie myotonique, de la myasthénie et de la paralysie périodique. GUILLAIN et SIGWALD (1932) se sont élevés contre une telle interprétation et ont considéré le syndrome d'ADIE comme secondaire à des lésions étagées dont certaines pourraient être d'origine sympathique.

Chez nos malades, nous n'avons pas constaté de contraction myotonique des pupilles. Néanmoins chez l'un d'eux (Obs. III) le docteur BIGONNET, qui a eu l'obligeance de faire cet examen, a observé une impossibilité de dilater complètement les pupilles, malgré les instillations répétées d'atropine. Ce phénomène, ébauche de réaction myotonique, n'a pas été retrouvé ultérieurement.

Nous avons étudié la musculature digestive chez deux de nos malades. Après ingestion de baryte, les mouvements de l'estomac étaient normaux. Il n'existait aucun trouble dans les contractions péristaltiques de cet organe dont l'évacuation se faisait dans les délais normaux. Quant à l'intestin, il ne présentait aucune modification appréciable.

II. — LE SYNDROME NEURO-ENDOCRINO-SYPATHIQUE

Nous exposerons en premier lieu les troubles endocrino-sympathiques parmi lesquels nous grouperons :

- a)* les troubles des phanères ;
- b)* les troubles endocriniens ;
- c)* les troubles sympathiques ;
- d)* les troubles ostéo-articulaires ;
- e)* les troubles oculaires.

Nous envisagerons secondairement les troubles neurologiques.

A. — LE SYNDROME ENDOCRINO-SYPATHIQUE.

a) Les troubles des phanères.

La calvitie précoce est fréquente. Chez l'homme elle est fronto-pariétale, apparaît de très bonne heure (18-20 ans) et donne au malade, avec le facies myopathique, une expression caractéristique. Chez la femme, il est rare de constater une telle calvitie, mais les cheveux sont clairsemés et ont tendance à tomber.

D'autres troubles de la pilosité ont été observés. Deux de nos malades (Obs. I et II) présentaient une hypertrychose dorsale ; par contre les jambes du malade IV étaient entièrement glabres. Aucune modification de la pilosité axillaire ou pubienne n'a été notée.

ROUQUÈS n'a pas observé d'altération unguéale. Un de nos malades (Obs. III) présentait une mauvaise implantation et des striations unguéales.

La constatation de la déficience de la denture a surtout été faite par ROUQUÈS. Chez deux de ses malades, la chute des dents fut même le premier symptôme de l'affection. CLAUDE, COSTE et FAUVET ont signalé des incisives inférieures crénelées avec présence d'un corpuscule de Caravelli. Chez trois de nos malades, nous avons constaté une très mauvaise denture avec mauvaise implantation des dents et chez l'un d'eux un corpuscule de Caravelli.

NICKAU a décrit des modifications cutanées de type sclérodermique. Notre malade IV présentait une peau sèche squameuse rappelant l'ichthyose. Des pigmentations anormales de couleur café au lait ont été trouvées chez les malades I et II et chez le malade IV, où ces taches étaient associées à un molluscum pendulum.

b) Les troubles endocriniens.

L'étude de la maladie de Steinert souligne l'importance et la diversité de l'atteinte endocrinienne au cours de cette affection. Les troubles trophiques, que nous avons déjà envisagés, peuvent être considérés comme des témoins de lésions endocriniennes. Il est difficile de rattacher ces troubles à l'atteinte d'une glande précise. Par contre, certaines glandes peuvent extérioriser leur déficience par une symptomatologie spécifique et c'est cette étude que nous allons entreprendre.

1) *Glandes génitales.* — L'atrophie des testicules est fréquente. Notée par STEINERT chez quatre de ses malades, nous l'avons retrouvée au cours de quatre de nos observations.

Lorsque la maladie apparaît après la puberté, on constate en plus de l'atrophie progressive de la glande, une régression des fonctions sexuelles et de la libido. Il n'y a pas de disparitions des caractères sexuels secondaires ; les poils de la barbe sont normaux ainsi que ceux du pubis. Parfois une tendance à l'obésité de type eunuchoïdal a pu être constatée. Quant aux

dissociations sexuelles, elles sont considérées par CURSCHMANN comme exceptionnelles.

Tous les auteurs n'ont pas retrouvé avec autant de fréquence l'atrophie du testicule. ROUQUÈS ne l'a observée qu'une fois chez cinq de ses malades, mais il considère cette proportion comme nettement au-dessous de la normale. Sur 30 malades, FLEISCHER ne l'a constatée que cinq fois.

Parfois il peut se produire une régression des caractères sexuels primaires : les dimensions de la verge étaient réduites chez le malade V de ROUQUÈS.

Chez la femme, on a observé une involution des organes génitaux avec aplasie des ovaires. Les troubles des règles sont fréquents, pouvant aller jusqu'à l'aménorrhée ; la stérilité est assez commune. Néanmoins dans les cas frustes, la sexualité est normale et de nombreuses grossesses sont possibles. — L'apparition de ces troubles génitaux est souvent précoce et ne doit pas être considérée, au sens de PERITZ, comme l'expression d'une cachexie progressive.

2) *Corps thyroïde*. — Le goître est fréquent, particulièrement chez la femme. FLEISCHER l'aurait rencontré chez la moitié de ses malades.

L'hypothyroïdie a souvent été signalée.

Le taux du métabolisme basal peut être abaissé (BARRÉ et METZGER, FAURE-BEAULIEU). Nous avons trouvé cette diminution chez trois de nos malades — 10 p. cent. (Obs. II). — 19 p. cent (Obs. IV). — 20 p. cent (Obs. V) Mais il n'en est pas toujours ainsi ; le métabolisme basal pouvant être augmenté ou normal : + 8 p. cent (Obs. I) ; + 8 p. cent (Obs. II).

La bradycardie est fréquente.

L'hypercholestérolémie, test d'hypothyroïdie pour GJOAN et BÉRARD, a été signalée particulièrement par AMYOT, qui a insisté sur l'importance de sa recherche au cours de la myotonie atrophique.

Enfin la myotonie s'observe au cours du myxœdème. Des observations récentes (MOLLARET, GARCIN, HAGUENAU) en apportent une preuve. Dans ces cas, l'extrait thyroïdien exerce

une heureuse influence, non seulement sur l'hypothyroïdie, mais encore sur la myotonie.

Cette association d'hypothyroïdie et de myotonie s'oppose à l'association myasthénie — maladie de Basedow, dont MORICHAU-BEAUCHANT dans sa thèse a signalé la fréquence.

L'hyperthyroïdie est rarement associée à la dystrophie myotonique. A l'exception du cas signalé par BERKMANN, nous n'avons pas rencontré de cas semblable.

Par contre, au cours des myopathies, la maladie de Basedow a été plus souvent signalée. Décrite la première fois par DU CAZAL (1885) elle a été retrouvée par LIEBERS (1907), DUFOUR et CHAZAL (1909). DUVERNE (1941) dans sa thèse rapporte trois cas de myopathies basedowiennes.

3) *L'hypophyse*.— Certaines observations cliniques plaident en faveur d'une atteinte de l'hypophyse au cours de la maladie de Steinert (NICKAU, CHRISTIANSEN, MAAS et ZONDECK, CLAUDE, COSTE et FAUVET). Ce sont surtout des symptômes de la série hypophysaire et non de véritables syndromes qui ont été observés. On ne connaît pas en effet de myotonie atrophique associée à un syndrome de Babinski-Froelich ou à une acromégalie.

Le malade de NICKAU, et celui de CHRISTIANSEN avaient un prognathisme notable. Celui de CHATAGNON, TCHERNIAKOWSKI et TRELLES présentait un aspect légèrement acromégaloïde. La cachexie de la malade de LEMIERRE, GARCIN et LAPLANE rappelait celle de la maladie de Simmonds.

Certains symptômes d'origine hypophyso-diencephalique peuvent être individualisés.

La polyurie est signalée par STEINERT, MAAS et ZONDECK, HARVIER et DECOURT, RATHERY. La quantité d'urines nyctémérales peut atteindre 4 à 5 litres. Chez deux de nos malades, la polyurie variait entre 3 et 4 litres ; elle n'était nullement influencée par les extraits du lobe postérieur, ce qui, d'après RATHERY, signerait l'origine tubérienne.

L'obésité est moins fréquemment observée (HARVIER et DECOURT, d'ANTONA), son installation a été rapide et généralisée chez le malade d'HARVIER.

La somnolence, la glycosurie, des troubles thermiques ont été notés par d'ANTONA.

MARIA NICOLESCO et LAZARESCO ont constaté l'association de syndrome parkinsonien, de myotonie, de diabète insipide et d'atrophie testiculaire. Les modifications de la selle turcique sont assez fréquentes. Nous avons retrouvé en effet, chez deux de nos malades, « une selle petite et ayant une tendance à se fermer ». KESCHNER et FINESILVER signalent une calcification intra-sellaire. Une radiographie stéréoscopique montre une irrégularité importante des apophyses clinoides postérieures et antérieures chez le malade de CLAUDE, COSTE et FAUVET.

Les moyens d'exploration de l'hypophyse antérieure sont encore précaires. Les réactions d'Abderhalden, pratiquées par plusieurs auteurs de langue allemande, ne sont pas concluantes. Le test d'ARON concernant la recherche de la thyrostimuline dans l'urine, par injection de celle-ci au cobaye, a pu montrer dans certains cas une insuffisance de l'hypophyse antérieure.

De même le test d'ANSELMINO et HOFFMANN, concernant l'hormone glycogénolytique, a pu révéler quelques modifications de la glande. Chez le malade de CLAUDE, COSTE et FAUVET, la flèche d'hyperglycémie était de 0,99 ; l'aire d'hyperglycémie de 1,53 ; la réaction dura plus de trois heures, alors que chez les sujets normaux la réaction est plus faible et plus écourtée.

4) *Les parathyroïdes.*— Le signe de Chvostek est assez fréquent au cours de la myotonie atrophique (ROSSOLIMO FAURE-BEAULIEU, DESBUQUOIS, RATHERY, MOLLARET et WAITZ). Par contre le signe de Trousseau est exceptionnel.

Chez nos malades, des signes d'hyperexcitabilité neuro-musculaire manquaient, à l'exception de l'observation IV, où nous avons retrouvé un signe de Chvostek.

La calcémie était abaissée chez 4 malades de JUNG. Nous avons constaté une hypocalcémie dans trois de nos observations. Néanmoins dans de nombreux cas la calcémie est normale ; elle peut parfois même être augmentée (CHATAGNON, TCHERNIAKOWSKY et TRELLES).

5) *La glande pinéale.* — Dans quatre cas, ROUQUÈS a trouvé une calcification de la pinéale. Néanmoins, étant donné la fréquence avec laquelle on peut rencontrer de pareilles calcifications chez le sujet normal, ROUQUÈS lui-même n'attache pas une grande signification à cette constatation.

c) Les troubles sympathiques.

Les troubles sympathiques sont diversement interprétés au cours de la maladie de Steinert où classiquement ils ont une importance et une fréquence variables. En effet, à côté d'observations avec signes de défaillance du système neuro-végétatif, il en est d'autres où les troubles vago-sympathiques sont peu nets.

Parmi ces troubles, les troubles vaso-moteurs sont les plus fréquents. L'acrocyanose assez souvent rencontrée, a été considérée par CURSCHMANN comme un signe majeur de la maladie ; pour un malade de STEINERT ce fut un signe de début.

La maladie de Reynaud a été décrite au cours des myopathies (Obs.IV de PAGÈS). Un malade de ROGER, atteint de myopathie, présenta après une acrocyanose et une chute des ongles, une syncope locale des extrémités et un syndrome sclérodermique des téguments des mains et des avant-bras. MIRAILLÉ a rapporté une association de main succulente et de myopathie.

A propos d'observations d'atrophie musculaire secondaire à des phénomènes de syncope locale, MARINESCO a isolé un groupe d'angiomyopathies.

DELMAS-MARSALET, après une acrodynie, a constaté l'apparition d'un syndrome myotonique.

On observe assez fréquemment une hypersécrétion salivaire ou sudorale. Néanmoins cette hypersécrétion que ROUQUÈS rapporte et discute dans sa thèse n'a pas été retrouvée chez nos malades.

L'étude des réflexes sympathiques et des tests pharmacodynamiques a donné des résultats variables. Le réflexe oculo-cardiaque normal chez deux des malades de ROUQUÈS, était aboli chez deux autres. KÆLICHEN n'aurait observé que des

modifications insignifiantes du pouls après injection d'atropine, de pilocarpine ou d'adrénaline.

Nous avons pu, grâce à l'obligeance du docteur LAFON, faire une étude du système vago-sympathique chez un de nos malades (Obs. III). Nous avons constaté une hypertonie vagale de fond avec légère hyperexcitabilité ortho-sympathique. L'enregistrement oscillométrique nous a donné une tension artérielle de Mx-12 Mn 5 My 8 ; le pouls était lent, d'amplitude normale.

Le réflexe oculocardiaque était nul.

Le réflexe solaire traduisait une légère réaction sympathique avec une légère diminution de l'amplitude des oscillations.

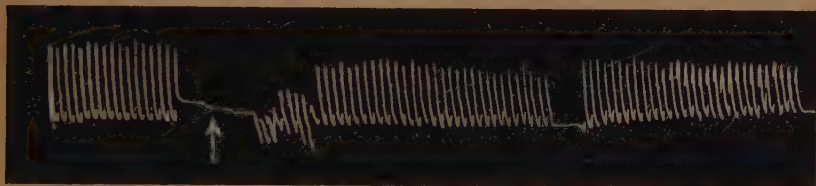


FIG. 2. — Enregistrement des oscillations sous la contre-pression moyenne au niveau du 1/3 moyen de l'avant-bras droit.

- 1) Avant la flèche, oscillations à l'état de repos. 2) Au niveau de la flèche les oscillations sont supprimées ; le malade ferme et ouvre la main. 3) Oscillations après la contraction myotonique sous la même contre-pression. 4) Oscillations enregistrées un moment après la contraction myotonique ; persistance de la diminution de l'amplitude des oscillations.

Le réflexe orthostatique était de type sympathique.

L'artériogramme ne révélait aucune anomalie.

Le brassard de l'appareil Pachon, étant placé au tiers moyen de l'avant-bras droit, nous avons étudié les modifications qui se produisaient sitôt après la contraction myotonique qui, chez ce malade, était très importante. Nous avons noté une diminution de l'amplitude des oscillations (diminution de $\frac{3}{4}$ tout au début, secondairement de $\frac{1}{4}$). La silhouette ar-

tériographique était élargie, la pente de descente était moins importante, la flèche diminuée. Ainsi, sitôt après la contraction, se révélait une légère augmentation de l'excitabilité du système ortho-sympathique.

La capillaroscopie a montré à l'annulaire gauche des capillaires petits, courts, atrophiques, assez nombreux, mais sur une seule rangée; l'épiderme était assez opaque. Le même aspect se retrouvait à droite.

Après contraction myotonique, le nombre des capillaires visibles diminuait, ils étaient plus pâles à droite qu'à gauche.

Si les résultats de l'examen du système végétatif ne sont pas concordants au cours de la myotonie atrophique, il se peut que cela dépende de la confusion que l'on fait entre excitabilité et tonicité sympathique. La tonicité peut avoir en effet un sens différent de l'excitabilité. Chez notre malade, nous avons trouvé un fond vagotonique permanent, traduisant une excitation du système cholinergique et une excitabilité ortho-sympathique légère, susceptible de camoufler ce fond permanent. Le système ortho-sympathique, seul système encore excitable, donne une réponse, alors que le système vagal ayant atteint son potentiel maximum ne montre aucune réaction à l'excitation.

d) Les troubles ostéo-articulaires.

Au cours des myopathies, il est fréquent de rencontrer des lésions osseuses. L'atrophie osseuse accompagne l'atrophie musculaire. Il s'agit d'une véritable ostéomyopathie progressive (MERLE et RAULOT-LAPOINTE). Au cours de la myotonie atrophique ROUQUÈS n'a pas constaté de lésions comparables à celles des myopathies banales. A l'inverse de l'atrophie osseuse il a observé une accentuation de l'architecture de l'os et une augmentation de l'épaisseur de la diaphyse des os des membres. ROHRER a signalé des modifications des courbures rachidiennes avec apparition de lordose et de cyphose.

La fragilité osseuse et la facilité des fractures a été remarquée par CURSCHMANN.

L'hyperlaxité ligamentaire a été observée par RAVINA et

PÊCHER aux articulations du poignet, des orteils et des doigts. Leur malade signalait de plus qu'il se luxait très facilement le pouce.

Chez nos malades, nous avons observé diverses altérations que nous allons analyser :

— l'étude de la voûte crânienne nous a montré dans un cas (Obs. III) un épaississement important.

Chez le malade II, la selle turcique était petite, les apophyses clinoides postérieures développées. Le malade IV présentait une calcification de la faux du cerveau. Quelques petites taches claires sans signification pathologique précise ont été notées sur le frontal droit et gauche (Obs. III).

— L'étude des os des membres n'a pas révélé d'anomalies. Seule l'extrémité sternale des clavicules du malade I était hypertrophiée.

— L'étude de la colonne vertébrale a été beaucoup plus instructive. Nous avons trouvé, chez trois malades, un spina bifida. Le malade I présentait une fissure de l'arc postérieur de S I ; le malade II un spina bifida de L V et le malade IV une ébauche de spina bifida de la 1^{re} sacrée.

Des modifications des disques intervertébraux ont été notées chez le malade IV où, dans la région lombaires, les disques présentaient une forme bi-convexe avec dépression des faces horizontales de ces corps. Chez le malade III, le disque intervertébral L V — S I était particulièrement convexe, et d'une façon asymétrique. Enfin une épine osseuse rappelant la forme des exostoses ostéogéniques a été trouvée sur la face supérieure gauche de la troisième lombaire (Obs. IV).

e) Les troubles oculaires.

La cataracte, trouble oculaire le plus fréquemment observé, est considérée comme un signe majeur de la myotonie atrophique. Elle a été rencontrée dans 10 pour cent des cas par HOFFMANN (1915), dans 30 pour cent des cas par CURSCHMANN (1921), 30 fois sur 39 malades par VOS (1936). D'après ce dernier auteur, un examen à la lampe à fente, des cristallins de

tous les malades révélerait la caracacte tôt ou tard chez la plupart d'entre eux.

Cette cataracte ne serait jamais congénitale, mais se produirait, au plus tôt, entre 10 et 20 ans. Pour Vos, elle ne serait pas un symptôme précoce de la maladie, mais apparaîtrait au cours de l'affection parfois même assez tard. Elle peut, dans certains cas, être la seule manifestation de la maladie. Il n'est pas rare, en effet, de rencontrer parmi les ascendants de myotoniques, des sujets qui ont présenté une cataracte dont le début s'est fait à l'âge adulte. Et si l'on peut examiner ces sujets, on peut arriver à individualiser sur quelques fibres musculaires une réaction myotonique électrique.

Deux types de cataractes ont été décrits : le type VOGT et le type FLEISCHER.

1^o) *Le type VOGT* représenterait le stade précoce de l'affection. Il se caractériserait par la présence dans le cristallin de points blancs et de corps colorés. Les points blancs sont de dimension variable, les plus gros atteignent 50 μ . Les corps colorés ont une vive couleur. Ils sont verts ou rouges, rarement jaunes ou bleus. D'après VOGT, ces corps colorés correspondraient à des dépôts de cholestérine et leur coloration dépendrait de phénomènes de dispersion. Pour VOGT, la caractéristique de cette cataracte ne serait pas dans la présence des coloris que l'on peut rencontrer au cours d'autres cataractes, mais dans « la multiplication et la réunion des éléments : corps colorés, points blancs ombres poussiéreuses diffuses. »

2^o) *Le type FLEISCHER* traduirait un stade plus avancé. Cette cataracte débiterait par un trouble du pôle postérieur d'où partent des rayons à disposition stellaire (trouble étoilé de la corticale postérieure). La zone intermédiaire du cristallin renfermerait de fines opacités punctiformes.

L'évolution de cette cataracte serait d'après FOIX et LAGRANGE assez lente et l'opacité complète ne serait jamais atteinte.

ROUQUÈS considère cette opinion comme erronée. Dans de nombreuses observations l'opération est nécessaire. Un de nos malades (Obs. 2) a été opéré de sa cataracte à l'âge de 24 ans,

Nous devons à l'obligeance du docteur VIALLEFONT l'examen du cristallin de quatre de nos malades. Chez deux de ces derniers (Obs. I et Obs. III) une cataracte a été identifiée, du type FLEISCHER dans le premier cas et du type VOGT dans le second. Chez les deux autres malades, de simples opacités ont été trouvées dans le cristallin.

D'autres troubles oculaires peuvent être observés au cours de la maladie de Steinert. Les troubles pupillaires peuvent se traduire par une pupille myotonique ; nous en avons déjà fait l'étude. Chez un de leurs malades, RAVINA et PÊCHER (1941) ont observé une contraction lente et incomplète des pupilles à la lumière et une décontraction par à-coups. Cette réaction pupillaire a été rapprochée par ces auteurs de réactions semblables observées au cours de syndromes extrapyramidaux. Pour LIESCH (1938), chez les myopathiques, la pupille présenterait une réaction exagérée aux excitations physiologiques. Cette réaction serait la conséquence d'une excitabilité exagérée de l'appareil régulateur de la motilité irienne et plus particulièrement de la fonction para-sympathique de ce dernier.

VERBIEST (1938) a signalé au cours d'une myotonie atrophique des troubles dans les mouvements de convergence des yeux. Ces mouvements étaient myotoniques et accompagnés de rétrécissement myotonique des pupilles. Ce phénomène est considéré par l'auteur comme une « after discharge » des centres qui règlent les mouvements de convergence.

B.— LES TROUBLES NEUROLOGIQUES AU COURS DE LA MALADIE DE STEINERT

Au cours de la dystrophie myotonique, divers troubles neurologiques ont été constatés : abolition des réflexes tendineux, troubles ataxiques, troubles de la sensibilité.

Ces manifestations ne sont pas constantes, bien que MAAS considère les troubles de la sensibilité vibratoire comme très

fréquents et en fasse un signe pathognomonique de la maladie. Pour certains la constatation de ces troubles est en faveur de l'origine centrale de la maladie. D'autres au contraire discutent ces manifestations et les rapportent à des affections associées ou bien les interprètent comme une conséquence de l'atrophie présentée par le malade.

a) **Etude des réflexes.**

L'abolition des réflexes tendineux est fréquente au cours de la maladie de Steinert. Constatée par STEINERT, NÖGELI, elle a été retrouvée sur 7 cas par FLEISCHER. CURSCHMANN, se basant sur une statistique importante, ne trouve que dans quatre cas, les réflexes rotuliens conservés, mais affaiblis.

L'aréflexie tendineuse est souvent associée à l'atrophie musculaire. Néanmoins, dans certains cas, l'abolition des réflexes tendineux, coïncide avec une musculature conservée bien que le réflexe idio-musculaire persiste, les réflexes tendineux font défaut.

Au cours de la maladie de Thomsen, ainsi qu'au cours des myopathies, cette aréflexie tendineuse peut être rencontrée. Dans le premier cas, la musculature est hypertrophiée ; dans le second, s'il y a atrophie musculaire, elle est plus localisée qu'au cours de la myotonie atrophique.

Si dans un territoire musculaire, où l'atrophie est importante, l'absence des réflexes tendineux correspondant peut être considérée comme secondaire à l'atrophie, comment alors interpréter l'abolition des réflexes en des territoires où la musculature est d'apparence saine ?

STEINERT, ayant constaté au cours d'une autopsie, une dégénérescence des cordons postérieurs, rattacha à cette lésion anatomique l'aréflexie tendineuse. Mais cette lésion anatomique ne fut pas retrouvée au cours d'autres autopsies. Pour LERI cette aréflexie est le témoin de l'atteinte nerveuse centrale et cet auteur rappelle comme autre preuve, la constatation d'un signe de Babinski faite par lui chez quelques myopathes. Au cours de la myotonie atrophique, le réflexe cutané plantaire en extension n'a pas été observé (ROUQUÈS). Quant au signe de

Babinski constaté au cours des myopathies, sa légitimité a été mise en doute. SICARD en effet considère l'extension du gros orteil comme une réponse du muscle le plus hypertonique qui, dans ces cas, serait l'extenseur du gros orteil.

Le signe de Rossolimo que nous avons recherché systématiquement chez nos malades a toujours été négatif. Il en a été de même d'ailleurs au cours des myopathies que nous avons examinées.

L'origine sympathique de l'aréflexie tendineuse a été invoquée et rapprochée de l'abolition des réflexes tendineux que l'on rencontre au cours du syndrome d'ADIE dont l'origine sympathique a été soutenue par l'auteur lui-même.

Les réflexes cutanés abdominaux ou crémastériens ne paraissent pas modifiés au cours de la maladie de Steinert.

b) Les troubles de la coordination.

Ils ont été signalés par quelques auteurs ; nous ne les avons pas retrouvés.

STEINERT a remarqué, chez un de ses malades, une ataxie des membres inférieurs. Un malade de CURSCHMANN présentait des troubles de la coordination et de l'équilibration. FLEISCHER, dans un cas, a constaté des troubles de la marche du type tabétique.

Ces troubles, assez inconstants, ne paraissent pas devoir être intégrés dans le cadre de la maladie. Il est plus probable qu'ils dépendent de lésions associées. Le malade de STEINERT présentait en effet une sclérose des cordons postérieurs. Nous avons déjà discuté, au sujet de l'aréflexie tendineuse, la valeur de cette localisation anatomique, qui est à considérer comme une lésion surajoutée et non comme une lésion spécifique de la maladie.

c) Les troubles sensitifs et sensoriels.

Pour CURSCHMANN, ils n'existent pas ; pour ROUQUÈS ils sont exceptionnels. L'hyperesthésie cutanée, l'hypoalgie à la piqûre, l'anesthésie à la chaleur des segments distaux des

e) **Les troubles psychiques.**

Ils sont constants d'après CURSCHMANN. Mais il est rare que ces malades présentent des altérations mentales grossières. CURSCHMANN n'a jamais rencontré parmi eux d'idiot ou de crétin véritable. Néanmoins un des malades de FLEISCHER présentait des troubles mentaux à type d'état circulaire. BERLUCCHI a observé des syndromes psychasthéniques particulièrement graves : véritable psychasthénie myosclérotique que cet auteur sépare des dystrophies avec idiotie.

Le plus souvent on rencontre des signes de simple déficience psychique : retard scolaire chez l'enfant ; malade impoli, grognon, têtue. L'affectivité est diminuée ainsi que la mémoire. Le malade est effronté, querelleur, irritable ; il est peu impressionnable ; sa mimique est inexpressive. On observe assez souvent des manifestations pithiatiques. L'activité pragmatique est très diminuée (MONDON) ; le comportement social improductif (RITTMEISTER).

Le malade de CLAUDE, COSTE et FAUVET était un débile mental qui présentait des impulsions dont certaines avaient l'allure d'équivalents épileptiques. Une crise comitiale franche aurait été observée. Il était pervers, usait de ruses parfois grossières pour avoir de l'argent. Sa déchéance sociale était complète.

Les altérations psychiques sont retrouvées par KATZENSTEIN et par RITTMEISTER qui insistent sur la fréquence des anomalies intellectuelles liées aux défauts somatiques.

CURSCHMANN oppose du point de vue intellectuel la maladie de Thomsen et la maladie de Steinert. Il serait très rare de rencontrer un déficit intellectuel dans le premier cas, et l'auteur cite comme preuve l'exemple de la famille du docteur THOMSEN. Au contraire au cours de la maladie de Steinert, CURSCHMANN n'aurait rencontré qu'un seul malade dont le niveau social fut moyennement élevé.

Néanmoins, si d'après CURSCHMANN, les troubles psychiques sont rares au cours de la maladie de Thomsen, ils se retrouvent au cours des myopathies. Les myopsychies avec déve-

loppement intellectuel insuffisant, débilité mentale, troubles de l'affectivité individualisés par JOFFROY ont été signalés maintes fois. Pour NISIOLI, 36 pour cent des myopathes, pour BERLUCCHI, 46 pour cent, pour PRISMANN, 50 pour cent seraient atteints de troubles psychiques.

Nous n'avons pas retrouvé ces tares psychiques chez nos malades, dont le comportement intellectuel était normal. Comme ROUQUÈS le fait remarquer, il se peut que d'une part, le facies myopathique, d'autre part la basse extraction sociale de certains de ces malades, puissent expliquer leur aspect d'hébétude et leur lourdeur d'esprit.

Cependant ces troubles psychiques sont indéniables. On ne doit pas voir en eux une simple coïncidence, comme d'ANTONA aurait une tendance à l'admettre et il paraît plus logique d'intégrer ces troubles mentaux dans le cadre de la maladie.

Enfin pour certains la déficience psychique, la débilité mentale, le terrain comitial (CLAUDE) seraient autant d'arguments en faveur de l'existence de lésions cérébrales, et seraient une preuve de l'origine centrale de la myotonie dystrophique.

III. — LE SYNDROME HUMORAL

BETCHEREW le premier (1900) attira l'attention sur les modifications des échanges nutritifs au cours de la myotonie. Depuis lors, de nombreuses recherches furent faites, les unes en vue de mettre en évidence les modifications cliniques dépendant du trouble musculaire, les autres afin de tirer des arguments en faveur de la participation endocrinienne.

Ces recherches ont donné des résultats variables et inconsistants. Aussi l'altération d'un métabolisme déterminé ne saurait être retenue à l'origine du syndrome musculaire. Il nous paraît plus logique de considérer ces troubles comme secondaires à l'atteinte musculaire, et non de voir en eux une cause de la dystrophie.

Malgré cette mise au point restrictive, l'étude du syndrome humoral garde tout son intérêt, en donnant une image des perturbations musculaires et des troubles endocriniens.

Les recherches faites sont nombreuses. Parmi celles-ci les plus importantes concernent le métabolisme de la créatine, constituant normal du muscle et dont les modifications sont fréquentes au cours des dystrophies musculaires. Nous envisagerons ultérieurement les troubles du métabolisme des lipides et des glucides ainsi que ceux des composants minéraux.

A. — LES TROUBLES DU MÉTABOLISME DE LA CRÉATINE

La créatine, dont la plus grande partie (98 p. cent) se trouve dans les muscles, peut être considérée comme un constituant

musculaire. Elle est en général combinée à l'acide phosphorique sous la forme de phosphagène. Sa répartition dans les muscles est très inégale : les muscles striés et particulièrement les muscles pâles, à contraction ultra-rapide, étant les plus riches, le muscle cardiaque et surtout les muscles lisses étant beaucoup plus pauvres.

Deux corps créatiniques sont individualisés dans le sang : d'une part la créatine dont le taux varie entre 30 et 50 milligrammes par litre, et d'autre part la créatinine, substance de déchet de la première, de taux plus stable compris entre 10 et 20 milligrammes.

La créatinine est seule éliminée dans les urines du sujet normal. La créatinurie ne se rencontre que dans des circonstances pathologiques, en particulier au cours des dystrophies musculaires primitives. Néanmoins le passage de créatine dans les urines doit être considéré comme un phénomène normal chez l'enfant. On a voulu expliquer cette créatinurie physiologique par une déficience des hormones sexuelles et l'on a rapproché cette créatinurie de celle que l'on observe au cours de la grossesse ou de certaines insuffisances sexuelles. Néanmoins l'injection d'hormones génitales n'influence nullement le passage de la créatine dans les urines.

Au cours de la maladie de Steinert, on constate une baisse de l'excrétion de la créatinine, avec apparition de la créatine dans les urines. D'après MILHORAT et WOLFF, le taux de la créatine urinaire serait proportionnel à l'atrophie musculaire. Néanmoins la créatinurie reste, en général, légère au cours de la myotonie atrophique ; dans nos observations elle a varié entre 0 g. 05 et 0 g. 25 par litre d'urine. Elle atteint rarement les chiffres plus élevés observés au cours des myopathies, mais se rapproche plutôt de ceux qui ont été constatés au cours de la dégénérescence wallérienne. La créatinurie serait d'apparition précoce et une légère incapacité musculaire serait suffisante pour la révéler.

Certains faits appuient les troubles du métabolisme de la créatine révélés par l'élimination urinaire. Des biopsies ont montré une baisse de la créatine dans les muscles myotoniques

(NEVIN, J. DIAZ, COLLAZO). Le muscle de plus retient mal la créatine absorbée. Alors que le sujet normal tolère sans créatinurie des doses de créatine variant entre 1 et 2 grammes, chez le myotonique au contraire la créatine n'est plus retenue et passe dans les urines.

Les troubles du métabolisme de la créatine avec diminution de l'élimination de la créatinine et apparition de créatine dans les urines doivent donc être considérés comme constants au cours de la maladie de Steinert. Ils se retrouvent au cours des myopathies et peuvent même être observés au cours de certaines contractures d'effort chez le sujet normal (HÉDON).

Quant à soutenir avec PEKELHARING et VAN HOOGENHUIZE que ces modifications métaboliques peuvent être rendues responsables de la myotonie cela ne nous paraît guère possible. Ces auteurs hollandais avaient voulu opposer le métabolisme de la créatine « substratum du tonus » au métabolisme hydrocarboné, « substratum de la contraction volontaire ». Parmi les arguments émis contre cette théorie, l'absence de créatine dans les muscles lisses, muscles toniques par excellence, nous paraît suffisante pour rejeter cette hypothèse.

B. — MÉTABOLISME DES GLUCIDES.

L'hypoglycémie a été signalée par MAC CRUDDEN et SARGENT, et par JANNEY. Chez deux de nos malades la glycémie à jeun était de 0 gr. 80. En fait, le plus souvent, la glycémie a été trouvée normale. L'absorption de sucre pourrait entraîner une courbe d'hyperglycémie anormale : le coefficient d'utilisation des hydro-carbones serait diminué et la glycosurie pourrait apparaître.

Au repos, le taux de l'acide lactique serait assez élevé dans le sang (SCHARGORODSKY, MORGULIS et YOUNG). Après un travail musculaire, ce taux baisserait, contrairement à ce qui se produit chez le sujet normal.

C. — MÉTABOLISME DES LIPIDES.

Nous n'avons pas trouvé d'observations relatant le dosage des lipides au cours de la maladie de Steinert. Normalement les lipides de la fibre musculaire striée diminuent au cours de l'excitation électrique ; il est probable que des modifications se produisent au cours de la myotonie atrophique. Nous regrettons de n'avoir pu doser les lipides dans le sang de nos malades. Le cholestérol sanguin a été trouvé abaissé par PARHON, Mademoiselle PARHON, MAC CRUDDEN et SARGENT. Dans toutes nos observations, à l'exception de l'observation I, le taux du cholestérol sanguin était normal.

D. — ÉTUDE DES COMPOSANTS NUMÉRIQUES

Cette étude a surtout porté sur le calcium, le phosphore ; le potassium, le magnésium et le sodium ont été plus rarement dosés.

— *Le calcium.* L'hypocalcémie constatée par certains auteurs (JUNG, FAURE-BEAULIEU, DESBUQUOIS) a été interprétée comme une preuve de l'origine parathyroïdienne de la myotonie.

Chez trois de nos malades, le dosage du calcium sanguin par la méthode classique au permanganate de potassium modifiée par CRISTOL nous a donné des chiffres bas : 73 milligrammes (Obs. I), 80 milligrammes (Obs. IV), 88 milligrammes (Obs. II). La calcémie du malade III était de 94 milligrammes. Le signe de Chvostek ne fut noté, et encore de manière intermittente, que chez le malade IV.

Si trois de nos observations apportent une contribution en faveur de l'hypocalcémie au cours de la maladie de Steinert, il n'en est pas toujours ainsi et dans de nombreux cas le taux du calcium est normal. Enfin, dans d'autres cas on a même noté une hypercalcémie (CHATAGNON et TRELLES-VOS).

— *Le phosphore.* D'après NEVIN, le phosphore sanguin est normal ou peu modifié au cours des myopathies et de la myotonie atrophique. Il a été trouvé légèrement abaissé par FAURE-BEAULIEU et DESBUQUOIS.

Nous avons constaté une augmentation chez deux de nos malades : 126 milligrammes et 130 milligrammes (P dosé en PO_4 d'après la méthode cœruléo-molybdique de Denigès). Cette augmentation coïncidait avec l'abaissement de la calcémie.

— *Le potassium, le sodium, le magnésium.* Le taux du *potassium* était normal chez le malade de RATHERY, MOLIARET et WEITZ. Chez le malade IV, nous avons eu le résultat suivant : K du sérum : 0 g. 26 par litre ; K des globules : 5 g. 84 par litre (dosage par la méthode de Griffon au cobaltinitrite de sodium). CUMMINGS et MAAS (1939) ont observé une chute du potassium sanguin après exercice musculaire chez les sujets qui présentent une myotonie importante. Une telle modification n'a pas été retrouvée lorsque la myotonie était légère, bien que l'atrophie musculaire fut avancée.

Le sodium serait peu modifié. ROUQUÈS, dans sa thèse, rapporte deux résultats sensiblement normaux.

Le magnésium. Des dosages faits par CUMMINGS ont donné des résultats variables. Nous regrettons de n'avoir pu doser ce corps chez nos malades, étant donné les rapports qui existent entre le magnésium et la contraction musculaire.

Au cours de la maladie de Steinert, on peut donc constater des modifications constantes du métabolisme de la créatine, des modifications variables portant sur le métabolisme des glucides et des lipides ainsi que des variations du taux des composants minéraux du sang.

CHAPITRE III

Les parentés et les associations cliniques

Il existe entre la maladie de Steinert et les autres dystrophies musculaires de nombreux points communs ; parenté clinique, parenté anatomique, parenté physio-pathologique. Certains auteurs ont voulu donner à la myotonie atrophique un cadre autonome (ADIE et GREENFIELD, CURSCHMANN, RAVINA et PÊCHER) ; d'autres, au contraire, l'ont rapprochée de la maladie de Thomsen (NOGUÈS et SIROL, GUILLAIN, BERTRAND et ROUQUÈS) MAAS en particulier a considéré la myotonie atrophique comme une forme évolutive de la myotonie congénitale.

Au cours des myopathies, BOURGUIGNON a individualisé la réaction myotonique sur certaines fibres musculaires : « toutes les myopathies seraient myotoniques » d'après cet auteur. De plus c'est au cours de ces affections que les chronaxies musculaires les plus élevées, de l'ordre de 40 à 80 σ ont été trouvées.

De ces constatations électrophysiologiques est née une conception uniciste des myopathies (GUILLAIN et BOURGUIGNON) qui s'est appuyée secondairement sur des constata-

tions anatomiques : les lésions histologiques se retrouvant avec des modalités de degré et non de nature dans les trois affections.

D'après BOURGUIGNON, le terme de « Myopathies » étant pris dans un sens très large, trois types peuvent être distingués :

— la myopathie aiguë aboutissant rapidement à l'atrophie et correspondant à la myopathie atrophique progressive ;

— la myopathie subaiguë, conservant la myotonie plus longtemps et répondant à la myotonie atrophique ;

— la myopathie chronique, aboutissant rarement à l'atrophie et correspondant à la maladie de Thomsen.

Ainsi la myotonie atrophique pourrait être considérée comme une forme clinique des « myopathies ».

Certains syndromes musculaires, récemment décrits (GARCIN et MOLLARET) présentent une analogie clinique avec la maladie de Thomsen et parfois avec la maladie de Steinert lorsque l'atrophie musculaire apparaît au cours de leur évolution. Nous ne saurions considérer ces syndromes dans le cadre des dystrophies musculaires primitives, l'origine thyroïdienne étant très probable (MOLLARET. Nous en ferons néanmoins une étude rapide par suite de leur parenté clinique avec la maladie que nous étudions.

Nous envisagerons dans un cadre plus large les relations qui existent entre les myopathies en général, les syndromes myasthéniques et certaines dystrophies musculaires qui sont à la limite des atrophies myélopathiques ; ces dernières étant de nature congénitale et pouvant s'associer aux myopathies et à la maladie de Steinert.

I. — LES MYOPATHIES

Au premier abord, de nombreuses différences paraissent exister entre les myopathies et la maladie de Steinert.

L'atrophie musculaire au cours des myopathies est à prédominance proximale. Elle peut être masquée par une pseudo-hypertrophie. Les troubles de la marche, le dandinement « en canard », le fait de se relever avec difficulté, « les mains grimant le long des membres inférieurs », sont propres aux myopathies. L'atteinte endocrinienne est moins fréquemment rencontrée ; les signes dystrophiques sont plus rares. BERTIL-SÖJVAL, sur 127 cas, n'a rencontré que dans six cas une altération des glandes endocrines. Les troubles électriques consistent en une simple diminution de l'excitabilité galvanique et faradique des muscles.

En fait, de nombreuses ressemblances existent entre ces affections.

Certaines myopathies, particulièrement les myopathies tardives de l'adulte, se caractérisent par une atrophie musculaire distale (OPPENHEIM, CASSIRER, VAN BOGAERT, ROGER, ALLIEZ et PAILLAS). - Le ptosis, l'atrophie de la langue, celle des muscles masticateurs ont été signalés par REINHOLD, BONNERET, HOFMANN, STERLING.

Les troubles endocrino-sympathiques se rencontrent au cours des myopathies : myxœdème, diabète, atrophie testiculaire, acrocyanose, troubles des phanères. Ces troubles ont été trouvés dans 23,6 pour cent des cas par PAGÈS.

La réaction myotonique a été individualisée sur certaines fibres myopathiques par HUET et BOURGUIGNON ; les crampes, les raideurs plus ou moins généralisées, les boules de « myœdème » obtenues à la percussion des muscles myopathiques, sont autant de signes qui rappellent les phénomènes myotoniques.

Il existe donc, entre les myopathies, particulièrement distales, et la maladie de Steinert, de nombreux intermédiaires, qui rendent parfois très difficile une séparation rigoureuse entre les deux maladies. Le diagnostic de maladie de Steinert dans ces cas, s'appuierait sur l'importance des signes endocriniens et la présence d'une cataracte.

II. — LES DYSTROPHIES MUSCULAIRES AVEC MYOTONIE

A. — La maladie de Thomsen.

Après l'identification de la dystrophie myotonique par BATTEN et GIBB, et plus tard par STEINERT, deux courants d'opinion se sont dessinés : l'un défendant la spécificité de cette affection, l'autre, au contraire, tendant à rapprocher ou bien à assimiler la dystrophie myotonique à la maladie de Thomsen.

Du point de vue clinique, ces deux affections ont de nombreux points communs :

a) *La myotonie.* — Classiquement, au cours de la maladie de Thomsen, la myotonie peut toucher tous les muscles. Au cours de la maladie de Steinert au contraire, les muscles les plus fréquemment atteints sont ceux de la langue et de l'éminence thénar. Néanmoins dans certaines observations de dystrophie myotonique (MAAS, ADIE et GREENFIELD), la myotonie a pu intéresser les muscles du tronc, de la face et des membres. La topographie classique ne se retrouvait pas et l'on constatait la même diffusion qu'au cours de la maladie de Thomsen.

b) *La pseudo-hypertrophie musculaire.* — Elle a été rencontrée au cours de certains cas de maladie de Steinert, telle une observation de dystrophie myotonique avec hypertrophie des mollets (BATTEN et GIBB ; HUET et Mme LONG-LANDRY). MAAS et PATERSON considèrent cette pseudo-hypertrophie comme un

signe de début de l'affection, disparaissant au cours de l'évolution de la maladie.

c) *L'atrophie musculaire.* — Dans quelques cas de maladie de Steinert, elle peut être peu importante ou absente. Dans le cas de RIDDICH, les muscles sterno-cléido-mastoïdiens étaient normaux et l'atrophie n'existait que sur les muscles fléchisseurs de la main. Le malade de l'observation III de ROUQUÈS ne présentait pas d'atrophie.

D'autres points cliniques, histologiques, métaboliques, rapprochent les deux affections.

L'atteinte du système neuro-végétatif se rencontre dans les deux maladies. Les troubles mentaux seraient aussi fréquents dans les deux affections, bien que CURSCHMANN opposât les signes de débilité psychique rencontrés au cours de la maladie de Steinert à l'équilibre mental du Thomsenien.

KNAUR a décrit un cas de maladie de Thomsen avec cataracte ; parcontre, de nombreux cas de dystrophie myotonique sans cataracte ont été publiés.

L'étude du métabolisme de la créatine ne permet pas d'opposer les deux maladies, bien que PONCHER et WOODWARD (1936), NEVIN (1938), aient voulu voir dans la créatinurie un test de différenciation. En fait la présence de créatine dans les urines dépend uniquement de l'atrophie musculaire.

Enfin la formule histologique de la maladie de Thomsen n'est nullement particulière. GUILLAIN et ROUQUÈS, SLAUCK ont montré l'identité des lésions histologiques rencontrées au cours de la maladie de Thomsen et de Steinert.

Si l'étude des manifestations cliniques montre l'importance des relations existant entre ces deux affections, l'évolution de certains cas est encore plus significative.

L'affection musculaire du malade de HITZENBERGER (1920) débuta à l'âge de 23 ans. A 28 ans, ce malade fut considéré comme atteint de maladie de Thomsen. A 38 ans l'atrophie musculaire apparut, associée à de nombreux signes dystrophiques, si bien que le malade se présentait comme un cas de maladie de Steinert.

KOLB, HARVEY et WITCHILL ont publié l'observation suivante : à 8 ans, apparition d'une myotonie mise en évidence sur de nombreux territoires musculaires. A 14 ans, hypertrophie musculaire qui, associée à la myotonie, en imposa pour une maladie de Thomsen. A 33 ans, l'atrophie musculaire accompagnée de calvitie fit porter le diagnostic de maladie de Steinert.

De tels faits font la preuve des liens existant entre la dystrophie myotonique et la myotonie congénitale. Peut-on rencontrer au sein d'une même famille ces deux affections ? Ce n'est pas l'opinion de la plupart des auteurs. Par contre, BØTER, MAAS, WEWEY et LEGRAS ont observé dans des familles de thomseniens des cas authentiques de maladie de Steinert.

Il ne semble donc pas qu'une barrière trop rigoureuse doive être dressée entre ces deux affections, car diverses formes cliniques font la transition entre les deux. Sans considérer avec MAAS et PATERSON la maladie de Steinert comme une forme évolutive de la maladie de Thomsen, on ne saurait trop insister sur les nombreux points communs existant entre les deux maladies.

B. — Les syndromes thomseniens.

GARCIN et ses collaborateurs ont publié en 1935 l'observation d'un malade ayant présenté l'association d'un syndrome thomsenien et myxœdémateux, dont le début fut simultané et l'évolution parallèle. MOLLARET, RUDAUX (1939) observèrent chez une hypothyroïdienne, une hypertrophie musculaire avec symptômes myotoniques dont la constitution fut rapide. HAGUENAU, LEFEBVRE et KAUFFMANN (1939) publièrent un syndrome endocrino-musculaire avec hypothyroïdie, galvanotonie généralisée et modifications de la cholinestérase sanguine. Plus récemment l'association de myotonie et myxœdème fut observée par MOLLARET et SIGWALD, par COSTE, MION et SICARD.

Cliniquement, la dystrophie musculaire associée à l'hypothyroïdie peut se présenter sous des types différents (MOLLARET). Soit :

1) Sous forme d'une hypertrophie musculaire isolée à prédominance distale. La force musculaire est peu augmentée. Les muscles ont une consistance dure, leur élévation est douloureuse et des crampes se produisent au moindre mouvement. La myotonie est absente ; au maximum on peut individualiser une réaction myotonique électrique. Soit :

2) Sous forme d'une hypertrophie musculaire et myotonie, Cette dernière est généralement moins marquée que dans la maladie de Thomsen. Anatomiquement, les muscles présenteraient des altérations du type thomsenien (GARCIN et I. BERTRAND). Soit :

3) Sous forme myotonie et atrophie musculaire qui peut succéder à l'hypertrophie.

De tels faits, bien que rares, ont été observés antérieurement. HOFFMANN, après une thyroïdectomie, constata l'apparition de myxœdème et myotonie. WEITZ observa un myxœdème post-radiothérapique avec hypertrophie musculaire et myotonie. Une malade de NEVIN, atteinte de crétinisme et de myotonie, fut très améliorée par la médication thyroïdienne et la myotonie disparut.

Chez l'enfant, DEBRÈ et SEMELAIGNE (1936) ont publié l'observation de deux nourrissons qui présentèrent, quelques mois après leur naissance, une hypertrophie musculaire avec un certain degré de raideur et d'hypertonie. En même temps existaient des signes de la série hypothyroïdienne : il n'y avait aucun éveil intellectuel, le facies était myxœdémateux, la langue énorme. Le traitement thyroïdien fit rétrocéder les signes thyroïdiens et musculaires. Ce syndrome de DEBRÈ et SEMELAIGNE est à rapprocher du syndrome décrit par CORNELIA DE LANGE (1934) où l'hypertrophie musculaire généralisée est associée à une déficience mentale et une hypertonie que cet auteur considère comme d'origine extra-pyramidale.

Le myxœdème est également signalé au cours de la maladie de Steinert (PARCHOWSKY, BROCK et KAY, ANTONA). Néanmoins une telle association est assez rare.

Si des biopsies musculaires ont montré des lésions que l'on

rencontre au cours de la maladie de Thomsen (GARSIN et I. BERTRAND) ou bien au cours de la myotonie atrophique (SLAUCK), d'autres prélèvements musculaires n'ont décelé aucune anomalie (MOLLARET et SIGWALD).

Les vérifications anatomiques ont individualisé des lésions endocriniennes : lésions thyroïdiennes considérées comme primitives par MOLLARET et SIGWALD, lésions hypophysaires, testiculaires. Seule, CORNELIA de LANGE a trouvé, dans le syndrome qu'elle a décrit, des lésions extrapyramidales ; mais ce cas isolé ne saurait être généralisé.

L'effet du traitement thyroïdien est un dernier argument de poids permettant d'envisager à l'origine de ces syndromes, une cause thyroïdienne (MOLLARET).

Par contre, GARCIN et ROUQUÈS envisagent une atteinte des centres trophiques diencéphaliques dont dépendraient les signes musculaires et endocriniens. L'action thérapeutique serait due à une simple activité pharmacodynamique de l'extrait thyroïdien.

C. — Para-myotonie congénitale.

Sous ce nom, EULENBURG a décrit une affection curieuse et assez rare, caractérisée par une rigidité ou contracture de certaines groupes musculaires (orbiculaire des lèvres, des paupières, muscles des membres) apparaissant sous l'influence du froid ou parfois d'excitants d'autre nature. Au bout de quelques minutes ou de quelques heures la contracture cède et fait place à une parésie flasque qui peut durer plusieurs heures.

Il n'existe pas au cours de ces crises de troubles dans l'excitabilité mécanique des muscles. On peut néanmoins constater une diminution de l'excitabilité électrique et la galvanisation des muscles peut provoquer une réaction tonique persistante (RAYNAUD et BOUTEL). Cette affection a été rapprochée de la tétanie, bien que tous les auteurs (EULENBURG, ROHRER, HUBNER, WEICHMANN) soient unanimes pour signaler au cours de cette maladie l'absence des signes de Chvostek ou de Trousseau. URECHIA seul a constaté une hypocalcémie qui

s'exagérait au moment des crises et a pu faire disparaître les accès de para-myotonie par des injections de parathyroïde Richter.

Le cataractère familial se retrouve dans de nombreux cas. URECHIA cite le cas d'une famille où cette affection s'est transmise dans quatre générations. La plupart des individus présentaient une gêne dans les membres inférieurs : pendant l'hiver la marche leur était très difficile.

Cette notion d'hérédité ainsi que les troubles électriques rapprochent la para-myotonie de la myotonie vraie. Aussi certains auteurs ont-ils identifié ces deux affections.

III. — LES DYSTROPHIES MUSCULAIRES

A ÉVOLUTION PAROXYSTIQUE.

Ces dystrophies se caractérisent par des crises au cours desquelles apparaît une fatigabilité anormale ou une paralysie flasque dans le territoire des muscles atteints. Entre ces crises, certains symptômes musculaires peuvent persister : atrophie ou pseudo-hypertrophie musculaire, points communs aux dystrophies progressives. La réaction électrique myotonique rencontrée au cours de toutes les myopathies simples ou myotoniques peut être individualisée dans certains cas. Enfin, du point de vue pathogénique, les troubles de la jonction myoneurale sont assez caractéristiques, si bien que MOLLARET envisage ces affections comme résultant d'un trouble du fonctionnement du synapse.

Parmi ces affections, nous individualiserons : la myasthénie et la paralysie périodique.

A. — La myasthénie.

La fatigabilité, l'épuisement musculaire à l'effort sont les caractéristiques de cette affection. Les muscles les plus fréquemment atteints sont : les muscles oculaires (avec ptosis, strabisme, parfois ophtalmoplégie) ; les muscles de la face (entraînant des troubles de la mimique avec facies hébété, atone) ; la plupart des muscles à innervation bulbaire (avec troubles de la phonation, de la mastication, de la déglutition, troubles de la respiration, crises de tachycardie et arythmie. Les muscles du cou sont plus rarement touchés ainsi que le

muscles des membres dont l'atteinte prédomine alors aux racines.

L'étude électro-physiologique du muscle montre que l'excitabilité électrique n'est pas modifiée au repos. Au contraire, la stimulation du muscle avec des courants téтанisants révèle une réaction d'épuisement. (Réaction de JOLLY.)

Les chronaxies du muscle au repos sont normales ; elles s'élèvent après un travail musculaire ; celles du nerf ne varient pas. Il apparaît alors un hétérochronisme (nerf-muscle) semblable à celui qui est observé au cours de la myotonie, ce qui, avec la diminution des courants d'action, traduit un blocage de la jonction myo-neurale.

Enfin la prostigmine améliore la myasthénie et ce fait (test à la prostigmine) aurait pour WEITZ, MITCHELL et SCHWAB, la valeur d'une réaction spécifique de la maladie.

Pour certains auteurs, la myasthénie pourrait être un premier degré de la myopathie. Certains troubles observés au cours de la myasthénie sont en faveur de cette hypothèse :

Des altérations musculaires ont en effet été rencontrées au cours de la maladie d'Erb. BRUZZARD, en 1905, décrit des lymphorragies dans les espaces péri-vasculaires.

Des atrophies musculaires ont été signalées. Bien que niées par OPPENHEIM, elles ont été observées par GRIESE et SCHULTZE, CLAUDE et PORAK. Ces atrophies coïncident en général avec le territoire frappé par le syndrome myasthénique et s'accompagnent de troubles électriques.

L'association de myopathie et de myasthénie a été observée par quelques auteurs.

MAGE et MOLDAVER rapportent le cas d'un myxoédémateux chez lequel s'associaient des signes myasthéniques et myopathiques. Les signes de fatigabilité étaient contrôlés par les épreuves cliniques et dynamométriques. Les chronaxies étaient augmentées par la fatigue, diminuées par la prostigmine. En même temps il existait une atrophie de certains muscles, une énorme augmentation des chronaxies avec présence de contraction myotonique. Les recherches bio-chimiques ne révélaient pas d'anomalie, le cristallin était normal.

DELEBECKE et VAN BOGAERT signalent le cas d'un malade ayant présenté au début, un ptosis bilatéral, une fatigue anormale de la mastication et de la déglutition. Par la suite s'installait une atrophie assez étendue prédominant à l'extrémité des membres et à la face.

DE ULHOA CINTRA et NAVAJAS citent le cas d'un malade chez lequel des signes myasthéniques (diplopie, ptosis à l'effort) furent suivis d'une atrophie des muscles de la ceinture scapulaire. Une biopsie musculaire permit de porter le diagnostic de myopathie ; il existait en plus une créatinurie importante : 1 g. 80 dans les 24 heures.

MORICHAU-BEAUCHANT discute, dans sa thèse, ces deux dernières observations et, s'il accepte le diagnostic de myopathie, il rejette par contre celui de myasthénie. Cette fatigabilité dépendrait de lésions musculaires discrètes et d'un métabolisme déjà troublé. Pour cet auteur, il n'existerait aucune transition entre la myasthénie et les myopathies : « les caractères de ces deux maladies s'opposant trop nettement pour que l'on puisse envisager des formes intermédiaires ».

En fait, si la myasthénie et les myopathies sont différentes, certains points les rapprochent. Nous avons signalé les atrophies musculaires et les lésions du muscle. Des lésions des centres nerveux (diencéphale, mésencéphale) qui existent au cours des myopathies ont été rencontrées au cours de la myasthénie (MASSALONG, CLAUDE, PAULIAN, CURSCHMANN). L'hétérochronisme neuro-musculaire, qui se rencontre dans la myasthénie et la myotonie, révèle dans les deux cas un trouble de la jonction myo-neurale dont la relation avec les lésions centrales est possible. Aussi, à côté de myopathies myotoniques, peut-on envisager l'existence de myopathies myasthéniques, comme le prouvent certaines observations.

B. — La paralysie périodique.

Cette affection familiale, dont le début se fait le plus souvent dans la jeunesse, se caractérise par des crises de paralysie flasque atteignant avec prédilection les membres, le tronc et,

dans les grandes crises, le cou. La paralysie des membres est symétrique et prédomine aux racines ; les muscles de la face et des yeux sont en général respectés.

Les troubles électriques des muscles et des nerfs n'apparaissent que pendant les crises et se traduisent par l'inexcitabilité galvanique et faradique des nerfs et des muscles, pouvant aller dans certains cas jusqu'à la « réaction de cadavre » décrite par les auteurs allemands.

Des modifications qualitatives de la contraction ont été notées. ZABRISKIE et FRANTZ signalent la lenteur de décontraction des muscles. JANOTA et WEBER notent par excitation directe du muscle, soit une contraction de type myotonique, soit de type myasthénique.

Les chronaxies musculaires sont augmentées au cours de la crise dans l'ordre de 10 à 40 fois la normale.

Entre les crises, il peut exister des symptômes résiduels musculaires. COUZOT signale une musculature athlétique chez un de ses malades. GOLDFAM note une augmentation du volume des muscles des cuisses, des mollets et des bras. JANOTA et WEBER constatent un développement exagéré de la musculature chez deux de leurs malades. Cette hypertrophie s'accompagne en général d'une diminution de la force musculaire ; aussi représente-t-elle plutôt une pseudo-hypertrophie. Le malade de CRAFTS avait une démarche dandinante et la force musculaire des membres supérieurs était nettement au-dessous de la normale.

Paralysie périodique et myasthénie ont de nombreux points communs : si leurs manifestations cliniques sont assez différentes, par contre l'évolution par poussées, l'association à la maladie de Basedow, la persistance du thymus rapprochent ces deux affections. Enfin la relation la plus importante correspond aux troubles de la fonction myo-neurale que MOLLARET considère comme le substratum pathogénique de ces affections.

La prédominance rhizomyélique des symptômes musculaires au cours des crises de paralysie périodique et surtout les lésions résiduelles pseudo-hypertrophiques soulignent les rapports existant avec les myopathies. Certes l'évolution paroxys-

tique de la maladie de WESTPHAL, s'oppose à l'évolution progressive des myopathies ; néanmoins l'association de ces affections est possible. Le malade de CRAFTS a l'allure d'un myopathique. FIZHAUT, chez un garçon de 6 ans présentant une atrophie musculaire proximale et une démarche de myopathe, a constaté des accès de paralysie flasque.

La paralysie périodique d'origine végétative centrale serait due à une lésion dont la localisation anatomique est voisine de celle qui est à l'origine des myopathies.

IV. — LES DYSTROPHIES MUSCULAIRES

A LA LIMITE DES ATROPHIES MYÉLOPATHIQUES.

A. — La maladie de Charcot-Marie.

Cette atrophie musculaire familiale et héréditaire frappe surtout les hommes et débute le plus souvent dans l'enfance ou dans l'adolescence. Au début, elle atteint les muscles des pieds et des jambes, s'arrêtant au tiers inférieur de la cuisse, en « jarretière ». L'extension aux mains et aux avant-bras ne se fait que quelques années plus tard. L'évolution générale est très lente. Les muscles du tronc ne sont pas atteints, et il existe un contraste frappant « entre le tronc qui est puissant, les cuisses et les bras qui sont bien développés, d'une part; et la gracilité subite des avant-bras et des jambes d'autre part » (SAINTON).

Malgré l'importance et l'ancienneté de l'atrophie les fonctions des membres sont à peu près conservées (GUILLAIN).

Les troubles de la sensibilité (BATTEN) et l'existence de contractions fibrillaires complètent le tableau clinique.

Les lésions anatomiques, du moins d'après SAINTON et PETTE, sont caractéristiques et se traduisent par une sclérose des cordons postérieurs, une atrophie des cornes antérieures et une altération névritique variable.

Néanmoins il est des observations, telles celles de TOBY COHN, de CASSIRER et MAAS, où les lésions neuro-musculaires prédominent. Ces faits anatomiques soulignent un dualisme entre un type médullo-névritique et un type neuro-musculaire, ce dernier présentant une certaine analogie avec les lésions

anatomiques rencontrées au cours des myopathies. Dans certaines, un classement nosographique est rendu très difficile par suite des points communs existant entre la maladie de Charcot-Marie et les myopathies.

La myopathie distale de type BROSSARD peut en imposer pour une atrophie Charcot-Marie. Certes l'évolution plus rapide et l'atteinte des muscles fessiers ou dorsaux sont en faveur de la myopathie. Néanmoins il est parfois difficile de préciser l'atrophie par suite de la pseudo-hypertrophie associée. Quant aux contractions fibrillaires, spécifiques de l'atrophie Charcot-Marie, elles peuvent parfois se rencontrer au cours des myopathies (LERI, ZIMMERLIN, OPPENHEIM).

La cataracte a été décrite par HAMILTON et par CAMPBELL au cours du Charcot-Marie. ROUQUÈS, dans sa thèse, tend à rejeter du cadre de cette affection les observations de HAMILTON et les considère comme myotonie atrophique.

ABADIE, BOURGUIGNON et VERGER rapportent l'observation d'une amyotrophie associée, du type Steinert et du type Charcot-Marie. Ce malade présentait :

En faveur de la maladie de Steinert :

- une atrophie musculaire frappant les muscles masticateurs, les sterno-cléido-mastoïdiens, les muscles des mains, des avant-bras, les muscles des jambes ;
- une myotonie mécanique à la percussion des muscles des avant-bras ;
- une double cataracte et une calvitie précoce.

En faveur de l'atrophie Charcot-Marie :

- une distribution de l'atrophie musculaire en jarretière ;
- la conservation des fonctions des membres inférieurs, malgré l'ancienneté et l'importance de l'atrophie ;
- l'atteinte des sensibilités.

Cette observation est d'un classement nosologique difficile. Néanmoins, la présence de signes dystrophiques (cataracte, calvitie) est un argument en faveur de la maladie de Steinert (ROUQUÈS). On ne peut pas retenir les troubles de la sensibilité (BATTEN) en faveur de la maladie de Charcot-Marie, ces

troubles pouvant être constatés au cours de la myotonie atrophique (MAAS).

La maladie de Steinert peut, dans certains cas, prendre aux membres inférieurs l'aspect de la maladie de Charcot-Marie. Peut-on envisager qu'une même cause puisse produire les deux affections ? Il est difficile, par suite de l'absence d'examen anatomique, de prendre position. Néanmoins une telle association des deux dystrophies est une preuve des liens de parenté existant entre elles.

B. — La myotonie congénitale : maladie d'Oppenheim.

Cette affection de l'enfance, qui généralement ne dépasse pas la puberté (CASSIRER), se caractérise avant tout par l'atonie musculaire. L'enfant non soutenu ne peut se tenir debout et s'effondre. Il existe en même temps une hyperlaxité ligamentaire et, assez fréquemment, une infiltration sous-cutanée plus ou moins généralisée.

Les muscles de la face sont généralement intacts ; la succion, la mastication, la déglutition sont normales.

La réaction myotonique caractérise cette affection du point de vue électro-diagnostic. Elle se traduit par une diminution quantitative de l'excitabilité électrique pouvant aller jusqu'à l'absence presque complète de réaction aux courants galvano-faradiques.

Les chronaxies musculaires sont augmentées. Une distribution particulière caractérise cette augmentation : les chronaxies atteignent six à huit fois la valeur normale au segment proximal alors qu'au segment distal elles ne dépassent pas le double de la normale (BOURGUIGNON).

Si l'atrophie musculaire n'a pas été décrite au cours de la maladie d'Oppenheim, par contre la réaction myotonique peut accompagner des atrophies musculaires.

CLAUDE a signalé « des syndromes myotoniques associés à des dystrophies musculaires que l'on peut rapprocher des myopathies ». DEVIC, MASQUIN, GALLAVARDIN citent le cas de deux frères qui, en plus d'une atrophie des muscles des ceintures

pelvienne et scapulaire, présentaient une myotonie très accentuée leur permettant de faire facilement le grand écart. BOURGUIGNON, FAURE-BEAULIEU et DESCLAUX ont observé une dystrophie musculaire avec altérations osseuses et chronaxies des myotonies.

ALDREN et TURNER rapportent l'histoire d'une famille de treize enfants dont six présentaient dans la première enfance un tableau typique d'amyotonie congénitale. Par la suite, l'hypotonie disparut et fut remplacée par une amyotrophie à topographie identique pour tous, intéressant les muscles sterno-cléido-mastoïdiens, la ceinture scapulaire et le triceps. Enfin le processus pathologique aboutit au tableau d'une myopathie.

Si l'on peut considérer les deux premières observations comme une simple association d'un syndrome myotonique à une dystrophie musculaire, l'observation de TURNER est plus troublante. En effet les constatations faites par cet auteur posent la question de l'identité réelle de la maladie d'Oppenheim et pour cet auteur la myotonie congénitale pourrait être dans de nombreux cas un début de myopathie congénitale.

C. — La maladie de Werdnig-Hoffmann.

L'atrophie musculaire se localise au cours de cette affection à la racine des membres. Elle peut être précédée d'un stade de pseudo-hypertrophie ; elle est généralement symétrique. Elle ne s'accompagne jamais de contractions fibrillaires. Les troubles débutent par les membres inférieurs, s'étendent aux muscles du tronc et gagnent les membres supérieurs. Une réaction de dégénérescence totale ou partielle est constamment trouvée dans les muscles atteints. Les lésions musculaires rappellent celles que l'on rencontre au cours des myopathies. Les lésions nerveuses sont assez souvent observées, particulièrement une atrophie avec dégénérescence des cornes antérieures de la moelle.

Cliniquement cette affection se rapproche des myopathies. Mais la réaction de dégénérescence, l'évolution rapide, ainsi

que l'existence de lésions poliomyélitiques, l'en éloignent.

Néanmoins, dans certains cas, le diagnostic peut être très délicat, tel le cas de myopathie de DUCAMP, GUEIT et BOULET qui (avec contractions fibrillaires et réaction de dégénérescence en certains points) évoque la maladie de Werdnig-Hoffmann.

Nous avons insisté sur les rapports qui existent entre ces atrophies musculaires et les myopathies simples ou myotoniques. Mais ces dystrophies musculaires présentent en plus de nombreux caractères qui les rapprochent des atrophies myélopathiques.

L'atrophie musculaire peut présenter le type de main d'ARAN-DUCHENNE (MERKLEN et SCHAEFFER). Le signe de Babinski a été constaté au cours même des myopathies. Il est certes discutable (SICARD). Néanmoins PAGÈS, dans sa thèse, envisage la possibilité d'un Babinski authentique. La réaction de dégénérescence électrique, les lésions des cornes antérieures de la moelle sont d'autres arguments d'importance.

Ainsi ces affections se trouvent à la limite des dystrophies musculaires primitives et des atrophies myélopathiques. Par suite de la complexité qui s'ensuit, certains faits permettant une différenciation, méritent d'être signalés. Nous voudrions particulièrement insister sur les signes endocrino-sympathiques. Ainsi l'atteinte de telle ou telle glande endocrine, la présence d'une cataracte, rapproche ces cas intermédiaires des dystrophies musculaires primitives. Si la biopsie n'est pas d'un appoint suffisant pour une identification précise, elle est toutefois utile pour écarter une origine myélopathique.

En terminant cette rapide revue d'ensemble concernant les dystrophies musculaires, il nous paraît de quelque intérêt d'essayer d'individualiser un lien entre elles.

Ces diverses dystrophies se caractérisent par des modifications de la musculature type atrophie ou pseudo-hypertrophie. A ces troubles musculaires pourrait correspondre le terme de

myopathie pris dans un sens très général et qui traduirait une atteinte primitive du muscle.

Quant aux formes de myopathies, elles pourraient être distinguées par les réactions musculaires spécifiques, soit cliniques, soit surtout électriques. Ainsi on pourrait envisager :

1) Des *myopathies myotoniques* dont les deux types sont la maladie de Thomsen et la maladie de Steinert. A ces deux formes on doit ajouter les syndromes thomseniens et surtout les « myopathies banales ». On sait en effet que la réaction myotonique électrique peut être individualisée sur la plupart des fibres musculaires myopathiques (BOURGUIGNON). Ainsi, autour de la myotonie se crée l'unité de ces diverses formes.

2) Des *myopathies myasthéniques*, caractérisées par la myasthénie proprement dite et la paralysie périodique. Ces deux affections traduisent une souffrance de la plaque myo-neurale et peuvent être associées à une atrophie musculaire variable.

3) Des *myopathies myatoniques*. A côté de la myatonie, symptôme de certaines myopathies (CLAUDE), on pourrait intégrer à ce groupe la maladie d'Oppenheim en se basant sur les observations de TURNER où la myotonie congénitale fut suivie de myopathie typique.

Une telle classification est critiquable car, si l'atrophie ou la pseudo-hypertrophie musculaire est primordiale au cours des myopathies myotoniques, il n'en est pas de même au cours de la myasthénie et de la myotonie.

Néanmoins, en acceptant la définition très large de la myopathie que nous avons proposée, une telle classification facilite le groupement si complexe des dystrophies musculaires et permet de mieux individualiser certaines formes intermédiaires.

CHAPITRE III

Étude sur le muscle myotonique

Nous envisagerons cette étude de trois manières :

1^o) *Étude histologique*. Nous y associerons les lésions endocriniennes et neurologiques de la maladie de Steinert.

2^o) *Étude physiologique*, basée sur les problèmes physiques et surtout neuro-humoraux de la transmission neuro-musculaire.

3^o) *Étude pharmacodynamique*, dans laquelle nous passerons en revue l'action de différentes drogues sur le phénomène myotonique.

Enfin, d'après les résultats obtenus, nous envisagerons une *interprétation de la contraction myotonique*.

Étude histologique du muscle myotonique

LES LÉSIONS ANATOMIQUES DE LA MALADIE DE STEINERT

Les autopsies de myotonie atrophique étant très rares, l'étude anatomique de cette affection est assez incomplète. Néanmoins, si les conclusions concernant les altérations du système nerveux et des glandes endocrines sont encore conjecturales, il n'en est pas de même des lésions musculaires dont l'étude a été complétée par l'examen de nombreuses biopsies faites au cours de cette maladie.

Nous envisagerons successivement :

- I. — Les altérations des muscles ;
- II. — Les altérations des glandes endocrines ;
- III. — Les altérations du système nerveux.

I. — LES ALTÉRATIONS DU MUSCLE.

L'examen macroscopique d'un fragment de muscle prélevé par biopsie montre des anomalies de coloration : la couleur pâle du muscle myotonique est nettement différente de la couleur rouge du muscle normal.

Dans l'étude histologique du muscle, nous distinguerons :

a) l'étude des lésions de la fibre musculaire, du tissu conjonctif et des vaisseaux ;

b) l'étude des modifications de la plaque myo-neurale après avoir rappelé certaines notions concernant l'innervation du muscle strié.

a) Etude anatomique du muscle.

La fibre musculaire striée est composée normalement de cellules musculaires de 5 à 12 centimètres de longueur, et dont la grosseur varie entre 10 et 100 μ . Une membrane élastique, le sarcolemme, enveloppe chaque cellule. Les noyaux se disposent à la périphérie de la cellule, ayant délaissé la région axiale, leur siège normal au stade embryonnaire. Le protoplasme cellulaire est formé de deux éléments :

1) Un élément différencié, correspondant aux myofibrilles, constitué par une série de disques clairs et foncés qui, en alternant les uns avec les autres, donnent à la fibre l'aspect strié caractéristique ;

2) Un élément indifférencié, le sarcoplasme, qui entoure la fibre musculaire, sépare les divers faisceaux myofibrillaires, et joue un rôle important dans la nutrition de la cellule.

Les principales études des altérations du muscle au cours de la maladie de Steinert ont été faites par SLAUCK, HEINDENHAIN, ADIE et GREENFIELD, S. D'ANTONA, GUILLAIN, I. BERTRAND et ROUQUÈS. Nous allons passer en revue les constatations anatomiques les plus fréquentes concernant le volume, les atypies de la fibre, l'état des noyaux et les dégénérescences du muscle.

Le volume des fibres musculaires est variable. Certaines fibres ont un calibre normal, d'autres sont hypertrophiées, d'autres sont atrophiées. L'inégalité des diamètres sur une coupe transversale serait, pour SLAUCK, une manifestation précoce de l'affection.

Les fibres hypertrophiques atteignent rarement les diamètres

de 150 μ . Le contour de ces fibres est cylindrique et il est rare de retrouver le contour polygonal des fibres normales. L'hypertrophie de la fibre est due à une augmentation de volume du sarcoplasme et non à un épaissement des fibrilles. Il n'y a donc aucun rapport entre cette hypertrophie et une augmentation de la capacité fonctionnelle du muscle.

L'atrophie des fibres peut être très avancée avec disparition presque complète des myofibrilles. La fibre musculaire est alors réduite à un sac (le sarcolemme) rempli d'un liquide clair, et à des noyaux (myolyse de MARINESCO). Lorsque l'évolution est moins prononcée, les myofibrilles ont une tendance à occuper la périphérie de la fibre.

Les atypies de la fibre musculaire sont fréquentes. A la coupe, les fibres myotoniques ont une forme cylindrique ou ovoïde. La division dichotomique peut être rencontrée particulièrement dans les stades avancés de la maladie. Cette portion dichotomique de la fibre considérée comme une dégénérescence a été envisagée par certains comme un essai de régénération. En fait, cette dernière opinion est difficilement soutenable, car l'apparition de la division dichotomique coïncide avec le début de la disparition de la fibre.

Cette division des myofibrilles accentue la striation longitudinale du muscle ; par contre la striation transversale est de plus en plus atténuée. Certains auteurs (SLAUCK, HARZER) ont pu identifier sur certaines fibres un système spiral décrit pour la première fois par HEINDENHAIN (1917) : à la périphérie de certaines fibres, sous le sarcolemme, existe, dans ces cas, un anneau de fibrille à striation transversale entourant les fibrilles à distribution axiale au sein d'un sarcoplasme augmenté. HEINDENHAIN a fondé, sur cette disposition des myofibrilles, une théorie histo-physiologique de la contracture myotonique.

Ces deux systèmes, perpendiculaires l'un à l'autre, n'ont pas été retrouvés par ADIE et GREENFIELD. Par contre ils ont été décrits au cours des myopathies (BACALOGU et SCRIBAN) et dans les muscles de myxoédémateux (SLAUCK).

Les noyaux présentent de nombreuses modifications (MODENA

et SICCARDI, ADIE et GREENFIELD, SLAUCK, GUILLAIN et ROUGÈS). Le fait le plus important est l'augmentation du nombre de ces noyaux. Au début, la prolifération des noyaux se fait le long du sarcolemne. Au cours de l'évolution de la maladie, les noyaux émigrent vers le milieu de la fibre musculaire et forment une véritable chaîne de 60 à 90 éléments :

- dans un premier stade, les noyaux qui sont allongés sont séparés par des intervalles inférieurs à leur longueur ;
- par la suite, ces intervalles disparaissent et les noyaux se touchent ;
- enfin il existe une véritable fusion de ces divers noyaux.

Ces modifications nucléaires ne sont pas propres à la maladie de Steinert ; elles ont en effet été constatées au cours des myopathies (LÆWENTHAL, KOTTMANN, ASKANAZY). Néanmoins les files de noyaux seraient plus allongées au cours de la myotonie atrophique, mais ce caractère différentiel, assez variable, n'est pas à retenir.

Les noyaux du sarcolemne sont eux aussi plus nombreux (fig. 5) et pourraient être les premiers atteints. Un halo clair qui les entoure les a fait comparer à des images de phagocytes (LÆWEN). Il est probable que ces noyaux sont à l'origine des nombreux noyaux histiocytaires qui envahissent les fibres musculaires et qu'ils participent ainsi à la destruction et à l'élimination complète de la fibre dégénérée.

Les types de dégénérescence des fibres, observés au cours des dystrophies musculaires, sont nombreux :

LA DÉGÉNÉRESCENCE CIREUSE DE ZENKER donne sur une section transversale du muscle des disques homogènes ronds ou irrégulièrement ovoïdes, teintés par l'éosine. Le sarcolemne est bien visible à la périphérie, mais toute trace de sarcoplasme différencié a disparu. Il s'est fait une véritable coagulation en bloc de substance contractile, « nécrose de coagulation » de WEIGERT. La myofibrille serait phagocytée et fragmentée en « sarcolythes » condamnés à disparaître. Nous avons déjà signalé cette phagocytose et émis une hypothèse concernant l'origine des noyaux histiocytaires phagocytaires. Nous rappellerons

qu'une origine leucocytaire de ces cellules, admise par quelques auteurs, est en général rejetée et qu'il est plus probable que les cellules proviennent du sarcoplasme individualisé autour des noyaux du sarcolemme.

LA DÉGÉNÉRESCENCE VACUOLAIRE (MARTINI et SCHULTZE) se traduit par l'apparition dans le sarcoplasme de nombreuses vacuoles dont le contenu est albuminoïde ou muqueux. Il s'ensuit des modifications du sarcoplasme et une compression des myofibrilles qui prennent l'apparence d'un cordon dont la structure fibrillaire disparaît. D'après DURANTE, cette dégénérescence vacuolaire s'accompagnerait d'un œdème du sarcoplasme, conséquence des phénomènes de compression. Pour SCRIBAN, ces vacuoles siègeraient surtout dans le « système spiral » et entraîneraient un étranglement du système axial et une gêne dans le fonctionnement musculaire.

LA DÉGÉNÉRESCENCE GRAISSEUSE. Les cellules grasses apparaissent, puis se groupent en lobules gras lorsque l'atrophie du muscle augmente. Les cellules musculaires évoluent vers les cellules adipeuses et dans le cytoplasme de ces dernières on retrouve des vestiges des fibres musculaires striées.

La réaction du tissu interstitiel peut être plus ou moins nette et se traduire par une prolifération, qui d'ailleurs n'est pas spécifique de la myotonie atrophique, mais se rencontre au cours des myopathies et de la plupart des amyotrophies.

Cette réaction, considérée par certains comme dépendant de l'hyperplasie du tissu conjonctif préexistant, correspondrait, d'après STEINERT, à un état de « cirrhose de la musculature ». Pour d'autres cette réaction serait secondaire à l'altération de la fibre musculaire.

Dans l'épaisseur du tissu conjonctif, il est assez fréquent de remarquer de nombreuses cellules lymphocytaires, qui donnent à l'endomysium un aspect de myosite à lymphocytes.

Victor BABES, dans les myopathies, a observé des *lésions des vaisseaux* caractérisées par un processus d'endo-vascularite thrombosante, point de départ d'une gêne dans la circulation du muscle, ce qui entraînerait un trouble dans la nutrition de ces fibres. MARINESCO considère ces troubles comme secondaires.

Au cours d'une de nos biopsies musculaires, nous avons constaté l'engorgement des capillaires par des lymphocytes qui diapédèsent dans l'endomysium.

Nous avons pu examiner, grâce au docteur H.-L. GUIBERT, que nous tenons à remercier de son obligeance, un fragment de muscle (long supinateur) que nous avons prélevé chez un de nos malades (Obs. III). Cet examen a donné les résultats suivants :

Sarcoplasme : Ce qui frappe avant tout, c'est le polymorphisme des lésions. En effet, tantôt on a affaire à des signes d'hypertrophie avec perte de la striation, mais augmentation du volume des fibres qui arrivent même à présenter l'aspect de tuméfaction trouble s'accompagnant de prolifération très active des noyaux du sarcolemme et des noyaux sarcoplasmiques qui deviennent bourgeonnants, hyperchromatiques et axiaux ; tantôt ce sont des signes d'atrophie avec figures de phagocytose et constitution de « sarcolythes » au sens de PAULIAN ; tantôt enfin le processus dégénératif aboutit à la dégénérescence cireuse de ZENKER ou même — à un stade plus avancé — à la nécrose de coagulation de WEIGERT.

Ces lésions atropho-hypertrophiques et dégénératives sont irrégulièrement réparties sur les fibres d'où, par places, leur aspect monoliforme.

Sarcolemme : Il est, dans l'ensemble, peu lésé ; toutefois dans les zones d'hypertrophie sarcoplasmique, le sarcolemme présente une multiplication anormale des noyaux.

Tissu conjonctivo-vasculaire. — L'endomysium et le périnysium apparaissent légèrement hyperplasiés. Les capillaires sont souvent gorgés de lymphocytes qui diapédèsent dans l'endomysium, réalisant ainsi un certain degré de myosite à lymphocytes.

Nous avons donc constaté la présence de lésions mixtes parenchymateuses (atropho-hypertrophiques et dégénératives) et interstitielles (myosite chronique), tableau qui correspond aux descriptions classiques et qui souligne les différences profondes qui existent entre le muscle myotonique (fig. 4 et 5) et le muscle normal (fig. 3).

b) Etude anatomique de la plaque motrice.

La jonction du nerf moteur et du muscle strié correspond à une zone nettement individualisée : la plaque myo-neurale, ou plaque motrice.

Avant d'envisager l'étude de la plaque motrice et d'indiquer

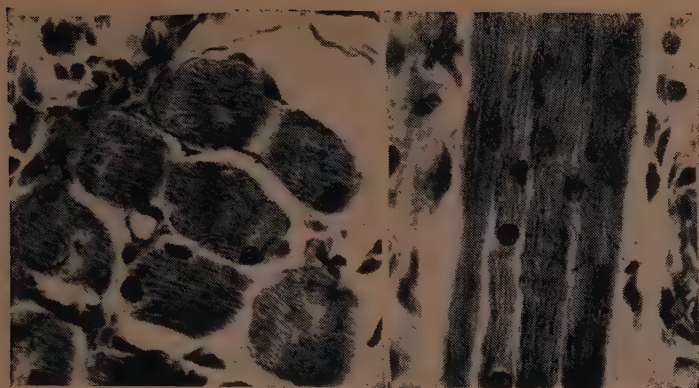


FIG. 3. — Fibres musculaires striées normales : à gauche de la figure, section transversale ; à droite, section longitudinale. Gr : 830. Coloration : Hématoxyline de WEIGERT.

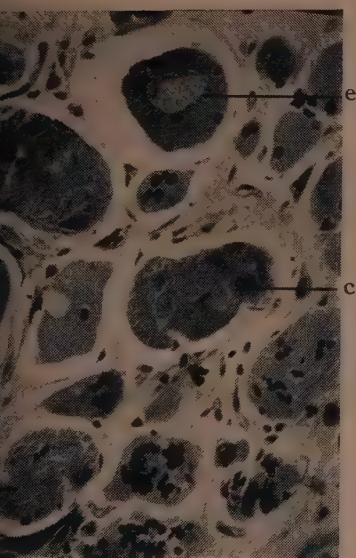


FIG. 4



FIG. 5

FIG. 4. — Fibres musculaires striées profondément altérées et sectionnées transversalement. Dans le coin inférieur droit de la figure, un groupe de « sarcocystes » ; en *a*) dégénérescence cireuse de ZENKER ; en *b*), *c*), *d*) nécrose de coagulation de WEIGERT ; en *e*) dégénérescence de ZENKER et début de nécrose de coagulation de WEIGERT. Coloration : hématoxyline de WEIGERT. Gr : 420.

FIG. 5. — Fibres musculaires striées profondément altérées et sectionnées longitudinalement. En *a*) dégénérescence cireuse de ZENKER ; en *b*) et *c*) « sarcocystes » ; en *d*) dégénérescence hyaline et noyaux bourgeonnants axiaux ; en *e*) multiplication des noyaux du sarcolemme. Coloration : hématoxyline de WEIGERT. Gr : 415 (1).

(1) Microphotographies de A. HERBAULT, préparateur technique au Laboratoire d'Anatomie pathologique de la Faculté de médecine de Montpellier (Prof. J. BAUMEI, chef de service).

ses modifications au cours des dystrophies musculaires, il nous paraît intéressant de rappeler les grandes lignes de l'innervation du muscle strié.

1) **Innervation du muscle strié.** — Deux sortes de fibres arrivent à cet organe : les fibres motrices proprement dites et les fibres sympathiques, ces dernières ayant, selon deux conceptions différentes, une action directe ou indirecte sur le muscle strié.

1^o) *Les fibres motrices.*

En pénétrant dans la plaque myo-neurale, le cylindraxe se divise en ramuscules très fins qui vont se terminer en anse ou en grappe. Pour chaque fibre musculaire il existe plusieurs organes terminaux en connexion avec des neurones moteurs qui appartiennent à des segments différents de la moelle. De plus il est probable que chaque plaque motrice est soumise à l'action de plusieurs neurones (AGDUHR). Ainsi serait assurée par un mécanisme efficace certaine contraction de longue durée tel le maintien d'attitudes prolongées. Le tissu nerveux se fatigant plus vite que le muscle, l'influx nerveux serait amené à tour de rôle par des cellules nerveuses différentes.

2^o) *Les fibres autonomes.*

L'innervation sympathique du muscle strié a été soupçonnée par TCHIRIEW (1879) et par BREMER (1882). PERRONCITO (1902) identifia dans les muscles striés de la patte du lézard, à côté des fibres myélinisées aboutissant à la plaque motrice, des grappes ou pinceaux de fibres fines sans myéline paraissant appartenir au système sympathique. BÆKE a décrit dans les muscles striés un plexus fondamental sympathique, formé d'un réseau de fibres nerveuses pâles et amyéliniques. Il a pu suivre jusque dans le protoplasme d'une plaque motrice un de ces faisceaux grêles qui se terminait en situation hypolemnale par une plaque motrice accessoire. Ces recherches sont excessivement difficiles par suite du peu de tissu conjonctif qui existe entre les fibrilles très serrées.

Pour HUNTER, les fibres sympathiques aboutiraient à des

« terminaisons en grappe » sur des fibres musculaires à diamètre plus petit et plus riche en sarcoplasme.

KEN KURÈ a envisagé une triple innervation autonome du muscle strié :

— *innervation sympathique* formée de fibres post-ganglionnaires amyéliniques, dont le centre supérieur serait le noyau de Deiters, et qui se termineraient près de la plaque motrice accessoire de BÖKE ;

— *innervation parasympathique* dont les fibres arriveraient au ganglion sympathique par la racine postérieure et dont le centre supérieur serait l'hypothalamus ;

— *innervation extrapyramidale* dont les fibres se rendraient au nerf périphérique en passant par les racines antérieures.

Ces trois innervations suivraient des itinéraires isolés et aboutiraient à des plaques motrices spécifiques.

Des critiques, fort sérieuses, ont été faites à ces recherches. En effet, les fibrilles amyéliniques, décrites comme sympathiques, peuvent être confondues avec des terminaisons sensitives proprioceptives ou avec des collatérales des fibres motrices incomplètement dégénérées (CAJAL, RIO HORTEGA, HINSEY). Enfin ces fibres autonomes ne paraissent pas uniquement destinées au muscle strié. BÖKE lui-même, qui attribue à chaque fibre musculaire une double innervation, admet que ces filets nerveux se détachent des filets sympathiques qui suivent le trajet des vaisseaux.

Pour WILKINSON, SS. TOWER, HINSEY, le muscle strié n'aurait aucune innervation végétative spécifique. Le rôle du système sympathique serait indirect et assurerait le contrôle de la circulation du muscle par l'innervation des vaisseaux. Cette action vasculaire est comparée par WILKINSON à celle « d'un cœur périphérique, constitué par la contraction péristaltique des parois musculaires des artérioles et des veinules, et dont le contrôle par les centres nerveux est en coordination avec la contraction musculaire ».

2) **Etude de la plaque motrice normale.** Les filets moteurs

finissent dans les fibres striées par des « arborisations touffues » auxquelles ROUGET en 1862 donna le nom de plaque motrice.

A l'entrée de la plaque terminale, la fibre nerveuse motrice va subir de profonds remaniements portant sur le neurite et sur ses gaines.

— *Le cylindraxe* va se diviser en branches primaires et secondaires qui forment l'arborisation terminale. Cette dernière présente des différences de colorabilité avec le cylindraxe (CAJAL) et de plus ne possède pas la gaine de myéline que l'on trouve sur toute la longueur du neurite (COUTEAUX).

— *La gaine de Henle* se continue avec le sarcolemme en formant, d'après Henle, l'enveloppe superficielle de la plaque motrice. Sur le trajet de cette gaine se trouvent de nombreux noyaux : les noyaux vaginaux (NOEL, COUTEAUX).

— *La gaine de Schwann* se trouverait représentée dans la sole protoplasmique ou substance fondamentale par les « noyaux de l'arborisation ». Cette dénomination remonte à RANVIER qui admettait un rapport de ces noyaux avec les branches de l'arborisation nerveuse terminale.

La sole protoplasmique présente d'autres noyaux, plus nombreux que les noyaux de l'arborisation : les noyaux *fondamentaux*. Leur origine musculaire est soutenue par KUHNE, CAJAL, DEL RIO HORTEGA.

Pour NOEL et GENIEYS, ils sont complètement différents des noyaux musculaires et sont considérés comme des noyaux propres de la sole ; toute la plaque myo-neurale serait une dépendance nerveuse. Pour COUTEAUX, d'après son étude sur l'histogénèse de la plaque motrice, ces noyaux dépendraient de la fibre musculaire.

Le cytoplasme qui entoure les noyaux fondamentaux et les noyaux de l'arborisation contient de nombreux chondriosomes différents des sarcosomes ordinaires et que NOEL compare aux gliosomes.

Entre la partie nerveuse et la partie principale, BØRKE a décrit un réseau pérterminal qui serait l'agent de transmission de l'influx nerveux aux myofibrilles. Cette formation n'est pas admise par de nombreux auteurs et en particulier par

DEL RIO HORTEGA, et interprétée par NOEL comme un chondriome de la sole, altéré par les fixations.

Enfin l'importance de la plaque terminale est soulignée par la présence d'un appareil vasculaire spécial en forme de fourche et qui, pour NOEL, serait constant.

Le rôle fonctionnel de la plaque myo-neurale est révélé par ces constatations histologiques. La plaque terminale est le seul point du muscle strié où les expansions neuro-schwanniennes soient directement en contact avec le tissu musculaire strié.

Les nombreux chondriosomes, trouvés dans la sole protoplasmique, traduisent une activité particulière de cette zone. COUTEAUX distingue la substance granuleuse qui accompagne les noyaux de l'arborisation, des chondriosomes associés aux noyaux fondamentaux. Les seconds joueraient un rôle plus important dans le mécanisme des interréactions myo-neurales. Ils sont en effet constants et retrouvés en particulier chez les Batraciens anoures, dépourvus de chondriosomes autour des noyaux fondamentaux. Or la transmission neuro-musculaire doit être la même chez la grenouille et les mammifères.

Les recherches biochimiques, faites sur la zone de jonction, ont souligné la richesse de la plaque myo-neurale en cholinestérase. MARNAY, MINZ et NACHMANSON (1937) ont en effet montré que la cholinestérase, inégalement répartie dans le muscle strié, est surtout concentrée à la zone de jonction myo-neurale.

Cette enzyme ne dépend pas des terminaisons nerveuses, mais se trouverait (d'après COUTEAUX) dans les noyaux de la sole protoplasmique. Après section du nerf, une grande partie de la cholinestérase persiste au niveau des plaques motrices.

La richesse de la plaque motrice en cholinestérase est un argument en faveur du rôle d'inactivation que joue cette enzyme vis-à-vis de l'acétylcholine libéré au cours de la transmission neuro-musculaire.

Ces diverses considérations soulignent le rôle important que joue la plaque terminale dans le mécanisme neuro-musculaire. Aussi nous avait-il paru digne d'intérêt d'étudier les modifi-

cations de la plaque motrice au cours de la maladie de Steinert. Nous regrettons que les circonstances actuelles ne nous aient pas permis de poursuivre cette étude que nous avons entreprise. Par suite des analogies qui existent entre la dystrophie myotonique et les myopathies, nous rappellerons succinctement les recherches faites à ce sujet, d'une part par NOEL et POMMÉ (1932) et par FALIN et KANAREJKIN (1941).

3) **La plaque motrice au cours des myopathies.** — Cette étude a été faite surtout par NOEL et POMMÉ, et rapportée par HUC dans sa thèse.

D'après ces recherches, la modification principale de la plaque motrice consiste en une diminution ou une disparition du chondriome dont nous avons signalé la richesse autour des noyaux fondamentaux et des noyaux de l'arborisation. Les chondriomes se fusionnent donnant naissance à des plastas, formations particulières de faible coloration. Les modifications de la plaque terminale sont variables selon l'importance de l'atrophie : le muscle étant non atrophié, peu atrophié ou très atrophié.

Dans le muscle non atrophié, le chondriome est de densité et de colorabilité normales ; néanmoins il existe de gros grains ou plastas de faible coloration (grise ou jaunâtre). La présence de ces plastas coïncide avec une fatigue fonctionnelle du muscle de caractère réversible et s'associe à une augmentation du temps des chronaxies qui devient 70 fois plus grand.

Dans le muscle peu atrophié, le chondriome est très diminué. Les plastas sont beaucoup plus nombreux et franchement jaunes, n'étant plus colorés par l'hématoxylène de fer.

Dans le muscle très atrophié, la disparition des chondriomes est presque complète et lorsque le processus dystrophique atteint son maximum, le chondriome de la sole a complètement disparu.

Toutes les plaques motrices ne subissent pas une telle transformation et, d'après NOEL et POMMÉ, à côté de ces « moribonds » il existe des plaques « bien vivantes » n'extériorisant aucun test de fatigue.

FALIN et KANAREJKIN (1941) ont constaté des modifications dans les dimensions des plaques myo-neurales. Les plaques motrices sont tantôt plus grandes que celles d'un homme normal de 30 ans, tantôt de grandeur moyenne, tantôt complètement atrophiées.

L'appareil neuro-fibrillaire est souvent réduit, les ramifications sont peu nombreuses et prennent parfois le type embryonnaire.

Enfin les noyaux fondamentaux sont plus nombreux, pouvant atteindre le nombre de 25. Cette prolifération nucléaire pourrait être, d'après FALIN, le seul signe de la modification de la structure de la plaque terminale.

NOEL, récemment (1942), a rappelé les modifications morphologiques du chondriome au cours des myopathies. A l'état normal, il existerait une sécrétion produite par le chondriome, qui agirait sur le muscle. Et cet auteur émet même l'hypothèse, d'après laquelle, cette sécrétion du chondriome libérerait l'acétylcholine.

Les lésions de la plaque terminale seraient très précoces pour NOEL et POMMÉ. Il existerait déjà une formation de plastas, associée d'ailleurs à une baisse de potassium musculaire, alors que le muscle n'est nullement touché dans sa morphologie générale. Pour appuyer cette conception, NOEL et POMMÉ ont présenté à la *Société médicale des Hôpitaux de Lyon* un malade myopathe dont le muscle deltoïde était non atrophié et de chronaxie normale. Une biopsie avait néanmoins montré la présence de gros grains ou plastas de faible coloration dans la plaque myo-neurale alors que le chondriome en général était de densité et de coloration normales. Un an après la biopsie, le muscle était atrophié, la chronaxie 70 fois plus élevée et le sujet complétait son syndrome dystrophique.

Au cours de l'évolution de l'affection, des temps d'arrêt sont possibles, correspondant à des stades cicatriciels histologiques. Ces états se caractérisent par la conservation d'un certain nombre de plaques motrices qui, bien que diminuées de nombre, conservent leur fonction. La contraction électrique

est de forme normale, mais son amplitude est moindre et dans le muscle le taux du potassium est abaissé.

La désintégration de la fibre musculaire est associée aux modifications de la plaque myo-neurale. Nous avons déjà envisagé, du point de vue histologique, cette désintégration de la fibre musculaire. Nous signalerons simplement l'interprétation de NOËL et POMMÉ qui comparent la fibre dégénérée à un faux aspect de muscle lisse donné par les fibres incurvées en spirale.

Ces modifications de la plaque myo-neurale ne sont pas particulières aux myopathies. HUC a constaté des troubles de même caractère au cours de la maladie de Parkinson. Il existe dans les plaques terminales du muscle parkinsonien des plastas fortement sidérophiles. Au cours de la psychasthénie, de différents états avec asthénie psychique et physique, de semblables constatations ont été faites, également associées à une baisse du potassium musculaire.

L'apparition de plastas à l'intérieur de la plaque terminale peut donc se rencontrer au cours de divers états. Elle traduit un degré plus ou moins accentué de fatigue et peut être observée dans des états physiologiques au cours desquels la fibre musculaire est diminuée par un travail trop intense ou disproportionné à ses possibilités. Néanmoins il est un point particulier aux dystrophies musculaires : la coloration de ces plastas. En effet, les plastas jaunes ne prenant pas de colorants, sont particuliers aux myopathies et traduiraient une lésion définitive.

II. — LES ALTÉRATIONS ENDOCRINIENNES.

Au cours de la maladie de Steinert, les altérations des glandes endocrines sont inconstantes et banales, mais, comme le souligne à juste titre ROUQUÈS, ce sont moins les lésions histologiques que les symptômes cliniques qui permettent d'apprécier les troubles endocriniens.

L'atteinte des testicules, constatée par FISCHER, WEIL et

KESCHNER, se caractérisait par une réduction de la lignée séminale, une multiplication des cellules de LEYDIG, une atrophie ou une sclérose des canaux testiculaires dont l'épithélium était réduit à une seule couche de cellules.

Les lésions thyroïdiennes peuvent se traduire par une dilatation des follicules (WEIL et KESCHNER). Dans le cas de BRAMWELL, le corps thyroïde était d'une coloration brun pâle et la substance colloïde n'était pas macroscopiquement visible.

Les glandes surrénales présentent des lésions variables. ADIE et GREENFIELD ont constaté une distribution anormale des lipoïdes de la cortico-surrénale qui, très abondants en un point, manquaient en d'autres. Le dessin de la cortico-surrénale était estompé dans le cas de WEIL et KESCHNER. ROUQUÈS signale un adénome à cellules claires de la cortico-surrénale. Dans ces trois cas, la médullo-surrénale n'était pas altérée.

Dans quelques cas les acini du lobe antérieur de l'hypophyse peuvent contenir un excès marqué de substance colloïde (ADIE et GREENFIELD). Dans d'autres, les follicules du lobe antérieur peuvent être nettement augmentés (WEIL et KESCHNER).

Le thymus était en involution dans l'observation de KESCHNER et DAVIDSON.

Les altérations du pancréas, décrites par BOMPIANI et MELDOLESI au cours des myopathies, et se traduisant par un processus de sclérose et d'œdème autour des acini et des îlots de Langerhans, n'a pas été retrouvé au cours de la maladie de Steinert.

III. — LES ALTÉRATIONS DU SYSTÈME NERVEUX.

Après les travaux classiques de MARINESCO, le muscle fut considéré comme étant le siège de la lésion principale des myopathies. Des altérations des centres nerveux avaient été observées auparavant (GILBERT-BALLET et LAIGNEL-LAVASTINE), mais la plupart des auteurs avaient attaché une importance plus ou moins grande à ces constatations.

FOIX et NICOLESCO (1924), au cours de deux cas de myopathie et un cas de maladie de Thomsen, ont individualisé « des lésions nerveuses indubitables qui, par leur topographie, paraissent de nature à rendre compte d'un grand nombre de symptômes de ces affections ». Ces lésions, qui sont avant tout cellulaires, portent surtout sur les formations annexées à la voie extra-pyramidale et sur les centres végétatifs.

Au cours d'autopsies de myotonie atrophique, diverses constatations ont été faites. STEINERT décrit une dégénérescence des cordons postérieurs, GUILLAIN et ROUQUÈS constatent un état lacunaire, WEIL et KESCHNER une tumeur. Ces diverses constatations doivent être considérées comme des faits contingents nullement particuliers à la myotonie atrophique.

Par contre les lésions des neurones moteurs (HITZENBERGER, ROUQUÈS, BRAMWELL), les lésions de certaines formations grises et du sympathique intramédullaire (WEIL et KESCHNER) ont beaucoup plus d'intérêt. Les premières sont communes aux myopathies (GORDON, HOLMES, FOIX et NICOLESCO). Elles n'ont aucun caractère inflammatoire et se rapprochent des lésions dites abiotrophiques des maladies familiales ou de la sénilité. Au début, le noyau des neurones moteurs est déformé et les grains chromatophiles tendent à s'agglomérer en un bloc hyperchromique. Les dendrites, dès ce moment, sont tordus en « tire-bouchon ou en vrille de vigne ». Plus tard, les lésions deviennent presque massives et la substance chromatophile a l'aspect d'un bloc enkysté hyperchromique au milieu du neurone ratatiné.

Les lésions des formations végétatives, décrites par WEIL et KESCHNER, sont dignes d'être soulignées, car elles apportent une base anatomique à la conception pathogénique soutenue par CURSCHMANN (1921), d'après laquelle les troubles musculaires et endocriniens de la myotonie atrophique dépendent de l'atteinte des centres trophiques généraux à savoir des formations sympathiques intra-craniennes.

Au cours des myopathies et de la maladie de Thomsen, FOIX et NICOLESCO ont observé des lésions des formations extra-pyramidales et végétatives. Ces lésions portent :

1) *Sur le corps strié.* Les cellules du putamen présentent une dégénérescence à pigment brun ; les cellules du globus pallidus s'atrophient et sont transformées en boules hyperchromiques. Toutes les transitions sont observées entre les cellules pallidales normales et les « ombres des neurones » altérés à l'extrême. Enfin la névroglie présente une réaction surtout d'ordre progressif avec des formations syncytiales et une abondance de cellules névrogliques. Elles portent :

2) *Sur les groupes cellulaires à pigment noir* de l'axe bulbo-ponto-pédonculaire, le locus coeruleus. Elles se caractérisent par un gonflement énorme du noyau avec réduction du protoplasme, une atrophie des cellules réduites à un bloc de pigment, enfin une destruction cellulaire avec mise en liberté de ce pigment. Le locus niger de SOEMMERING montre des lésions du même type, mais moins diffuses et moins intenses. Fait particulier à signaler : ces altérations contrastent avec l'intégrité absolue des noyaux moteurs : hypoglosse, noyau ambigu, noyau masticateur, facial. Elles portent enfin :

3) *Sur les formations infundibulo-thalamiques* (noyaux juxta-ventriculaires, substance inominée de Reichert, cellules de la colonne sympathique de la moelle). Les mêmes lésions ont été observées : atrophie cellulaire avec grande abondance de lipochrome et aspect multivacuolaire du protoplasme.

De telles altérations des formations extra-pyramidales et végétatives n'ont pas été retrouvées au cours de la myotonie atrophique. Seuls, WEIL et KISCHNER (1927) ont trouvé des dégénération cellulaires avec prolifération gliose dans le noyau caudé et le putamen et des altérations des noyaux végétatifs dans le voisinage du III^e ventricule, du pont, du bulbe et des cornes latérales de la moelle dorsale.

Le nombre restreint d'autopsies publiées, la fréquence des manifestations neurologiques associées (tumeur du globus pallidus gauche et méningite basilaire chez le malade de WEIL et KISCHNER), enfin la finesse des altérations anatomiques ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence de lésions des formations végétatives au cours de la maladie de

Steinert (GUILLAIN). Ce ne seront que des examens ultérieurs qui permettront de donner à la théorie de CURSCHMANN une base anatomique moins fragile.

Au terme de cette étude anatomique, nous voudrions souligner les nombreux points communs qui existent entre les lésions de la myotonie atrophique et celles qui sont rencontrées au cours des myopathies et de la maladie de Thomsen. Les chaînes de noyaux axiaux, l'existence de fibres à double système de fibrilles croisées, les modifications de la plaque myo-neurale se rencontrent dans les trois affections.

Ainsi il existe une véritable uniformité de lésion des muscles au cours des dystrophies musculaires et ceci, d'après GUILLAIN, « cadre bien avec les données de la clinique, qui montre tous les intermédiaires possibles entre les myopathies les plus banales et la myotonie congénitale, en passant par les myopathies distales, la myotonie atrophique typique et la myotonie atrophique sans atrophie musculaire ».

ETUDE PHYSIOLOGIQUE DU MUSCLE MYOTONIQUE

La contraction myotonique, caractérisée par une lenteur et une difficulté de la décontraction, correspond à un état de tonus contractile qui met en tension les muscles striés. C'est une contraction soutenue qui a de grandes analogies avec la contracture des muscles lisses, bien qu'elle n'en ait pas la plasticité.

La contraction myotonique est un phénomène très complexe, dont l'interprétation demande une étude approfondie de la physiologie musculaire.

Normalement, la contraction du muscle strié peut se traduire par deux réponses : 1^o) une réponse rapide ; 2^o) une réponse lente, consécutive, qui présente une certaine analogie avec la myotonie. Cette deuxième contraction, de chronaxie plus élevée (BOURGUIGNON et HUMBERT), correspond à l'« after contraction » des auteurs anglo-saxons et dépend d'une excitabilité prolongée de la fibre nerveuse ou « after discharge » de SHERRINGTON. Dans le muscle, il existerait deux éléments contractiles : l'un rapide, l'autre lent, dont l'excitation donnerait deux réponses différentes.

La myotonie pourrait donc être considérée comme une « after contraction prolongée ». Mais une telle interprétation n'est qu'une définition déguisée et ne saurait donner une explication du problème. Nous nous sommes étendu sur ce point, uniquement pour rappeler la dualité fonctionnelle du muscle strié, notion que nous retrouverons au cours de notre exposé.

Parmi les problèmes posés par l'étude de la contraction myotonique, le premier dépend de sa définition physiologique. Le phénomène myotonique répond-il à une contraction musculaire, ou traduit-il une contracture ?

D'après GASSER et BROWN, les contractures se différencieraient des contractions par l'absence des courants d'action et l'absence de propagation de la contraction à travers la fibre musculaire. Des courants d'action ayant été enregistrés au cours de la myotonie, BROWN (1939) la considère comme une contraction musculaire qui dépendrait — du moins en partie — d'un tétanos.

Cette interprétation est critiquable, car la définition de la contracture donnée par GASSER et BROWN est elle-même sujette à caution. RAVIN (1939) a en effet observé des courants d'action au cours de la contracture vératrinique et de la contracture neuromusculaire.

Le premier problème est donc difficile à résoudre. Nous le posons simplement au début de notre étude physiologique ; nous le reprendrons ultérieurement, lorsque nous comparerons la contraction myotonique à diverses contractures expérimentales.

Parmi les hypothèses que l'on peut émettre, concernant la contraction myotonique, deux surtout sont à retenir. Cette contraction peut-elle dépendre d'un trouble uniquement musculaire ou bien traduit-elle une modification dans la transmission neuro-musculaire ? C'est cette deuxième hypothèse que nous étudierons en premier lieu et nous envisagerons, d'après les théories physiques et neuro-humorales, les divers processus qui se jouent au niveau de la jonction myo-neurale.

LA THÉORIE PHYSIQUE DE LA TRANSMISSION NEURO-MUSCULAIRE

La conception physique de la transmission neuro-musculaire se base sur les manifestations électriques des cellules.

L'intérieur d'une cellule vivante est électriquement négatif

par rapport à sa surface extérieure. L'influx nerveux, comparé à un phénomène électrique, va créer au niveau de la plaque myo-neurale une dépolarisation qui constitue une excitation locale. A partir de ce point d'excitation, et à une vitesse donnée, la dépolarisation va progresser longitudinalement sur tout le muscle. Ainsi par cette variation potentielle *s'individualise* un courant électrique : courant d'action que l'on peut enregistrer avec un galvanomètre à corde.

« La surface naturelle du muscle cesserait d'être positive pendant un court instant par rapport à sa masse interne » (LAPICQUE) et la suppression de la différence de potentiel normale serait le point de départ des réactions chimiques qui sont à la base de la contraction musculaire.

Dans le muscle, LAPICQUE distingue deux systèmes :

— Un système excitable, qui est commun à tous les muscles et dont le rôle dans la transmission neuro-musculaire est capital. Dans certains cas, ce système ne répond pas à une seule excitation, mais à une seconde, définie depuis SHERRINGTON sous le nom d'« after discharge ».

— Un système contractile indirectement mis en jeu par l'excitation avec un retard plus ou moins grand par rapport au mouvement causé par le processus primaire.

Le mérite de LAPICQUE et de son école est d'avoir souligné l'importance du facteur « temps », pour la mesure de l'excitabilité. De là est née la notion de chronaxie ou durée minima de passage d'un courant double de la rhéobase (intensité nécessaire pour obtenir une réponse par fermeture brutale du circuit d'un courant continu pendant un temps assez long) nécessaire pour produire l'excitation.

Pour que la transmission neuro-musculaire soit possible, le nerf et le muscle doivent avoir la même chronaxie : *loi de l'isochronisme du muscle et du nerf* de LAPICQUE. Cet isochronisme serait la condition essentielle de la transmission de l'influx nerveux au muscle.

D'après cette théorie, toute modification non parallèle de la chronaxie du nerf ou du muscle, entraînerait un hétéro-

chronisme neuro-musculaire et provoquerait ainsi un bloc de transmission.

La chronaxie du nerf et du muscle peut varier au cours de certaines circonstances physiologiques ou pathologiques et ces variations trouvent une explication dans le phénomène de subordination individualisé par LAPICQUE et repris plus récemment par MOLLARET (1937).

Il existe en effet deux types de chronaxie du muscle comme d'ailleurs du neurone : la chronaxie de constitution, qui est celle du muscle réduit à lui-même et isolé de toute connexion nerveuse ; — la chronaxie de subordination qui est celle du muscle normal et dont la subordination dépendrait des centres supérieurs. Au cours de la dégénérescence wallérienne le muscle strié est libéré de la subordination de ces centres ; il régresse vers un état embryonnaire ; sa chronaxie s'élève et se rapproche de la chronaxie de constitution. Aussi l'isochronisme normal aurait-il pour MOLLARET la signification profonde d'une subordination. Cette subordination dépendrait également du système végétatif. ORBELLI (1926) et secondairement ASCHER (1931) ont montré que l'excitation du sympathique facilite l'excitabilité du muscle curarisé. Pour LAPICQUE et BREMER, l'excitation du sympathique entraînerait une diminution considérable de la chronaxie du muscle, par suite d'une subordination motrice du nerf périphérique au système sympathique. D'après ACHELLIS, le système sympathique agirait par un changement d'accord (« Unstimmung ») sur le neurone périphérique. Cette conception est reprise par TOURNAY (1939).

Cette notion de double chronaxie correspond à la dualité de la contraction musculaire et traduit la réponse des deux substratum contractiles musculaires que nous avons individualisés au début de cette étude.

L'excitabilité du système hétérochrone créé par les variations de chronaxie du muscle sera complètement différente du système isochrone. Alors que normalement un seul stimulus sur le nerf entraîne une réponse, il n'en est plus de même pour un système hétérochrone. La répétition des excitations est nécessaire pour obtenir la réponse d'un tel système, et LAPICQUE

a établi deux lois concernant son excitation (loi des nombres et loi des intervalles) qui définissent ce système à excitation itérative.

Le système « nerf végétatif - muscle lisse » est un exemple d'hétérochronisme neuro-musculaire : la chronaxie du muscle lisse étant beaucoup plus élevée que celle du nerf. La curarisation du muscle strié entraînerait expérimentalement une dissociation semblable, en provoquant une forte diminution de l'excitabilité musculaire.

Au cours des dystrophies musculaires, et particulièrement au cours de la maladie de Steinert, la chronaxie musculaire est très élevée (BOURGUIGNON). Il s'en suit que le système « fibre nerveuse - fibre musculaire » se comporte comme un système à excitabilité itérative (MARINESCO) et présente de grandes analogies avec l'excitabilité du muscle lisse.

Cette théorie physique de l'excitabilité neuro-musculaire individualisée par LAPICQUE, est soutenue aussi par BREMER et MOLDAVER, ECCLES, LUNGSTAAD, etc... Les arguments donnés par ces auteurs sortent du cadre de notre travail ; nous ne saurions les discuter.

A cette conception physique s'oppose la théorie humorale qui interprète par la libération de facteurs chimiques la transmission de l'influx nerveux.

LA TRANSMISSION NEURO-HUMORALE

Cette libération d'un médiateur chimique au cours de l'excitation du nerf a été entrevue pour la première fois par ELLIOTT (T. R.) en 1904. Cet auteur, en effet, a émis l'hypothèse qu'au cours de l'excitation du sympathique « l'adrénaline pourrait être le stimulant chimique libéré chaque fois qu'un influx nerveux arrive à la périphérie ».

DIXON (1907) identifia la libération dans le cœur du chien d'une substance muscarinique. L'acétylcholine à cette époque n'était pas connue et la muscarine, par ses effets, était opposée

à l'adrénaline. Les conditions expérimentales ayant été défectueuses, les résultats de DIXON furent discutés, et le problème resta pratiquement en suspens jusqu'en 1921. C'est à cette date que LOEWI (1921) étudia le transport humoral après l'excitation des nerfs cardiaques. Le « Vagustoff » ou liquide vagal, liquide de perfusion du cœur de grenouille après excitation vagale, diminuait la fréquence et l'énergie des pulsations du cœur témoin.

La stimulation des nerfs accélérateurs, par contre, libérait un corps nommé « Accléranstoff » qui avait un effet inotrope et chronotrope positif. Des expériences ultérieures semblent indiquer que cette deuxième substance, antagoniste de la première, doit être identifiée à l'adrénaline.

Les travaux de MINZ, FELDBERG et MINZ, KIBJAKOW, FELDBERG et GADDUM ont montré que le « Vagustoff » identifié à l'acétylcholine était également libéré au niveau des glandes surrénales et des ganglions sympathiques. Aussi l'acétylcholine a-t-elle été considérée comme le médiateur de l'excitation nerveuse au niveau des synapses du système végétatif.

En se basant sur l'ensemble de ces constatations, DALE a proposé de distinguer des nerfs adrénergiques et des nerfs cholinergiques suivant la nature du médiateur que met en liberté l'excitation du nerf. Ce schéma fonctionnel, qui supplée le schéma anatomique, identifie à la première catégorie tous les éléments pré-ganglionnaires du système vagal et du système ortho-sympathique, alors que les fibres post-ganglionnaires du sympathique proprement dit correspondraient aux fibres cholinergiques.

Une série de recherches plus récentes ont montré que la transmission chimique n'est pas seulement limitée au système autonome mais se retrouve au niveau du synapse neuromusculaire. DALE, FELDBERG, BROWN et leurs collaborateurs ont identifié le caractère cholinergique de cette transmission.

Expérience de DALE et FELDBERG (1934). — On extirpe chez le chat les ganglions cervicaux supérieurs, pour que le nerf grand hypoglosse ne contienne plus que les fibres motrices des muscles striés de la langue.

On perfuse la langue avec du liquide de LOCKE auquel on ajoute de

l'ésérine, à une concentration de 1/500.000 pour éviter l'hydrolyse fermentaire de l'acétylcholine par la cholinestérase qui est abondante dans le sang et le tissu des vertébrés.

Le muscle au repos, le perfusat-contrôle n'a aucune action sur le muscle de sangsue — test biologique de l'acétylcholine —. Au contraire, le perfusat recueilli pendant l'excitation du nerf grand hypoglosse détermine une contraction du muscle de sangsue.

Ainsi le nerf moteur libère après excitation de l'acétylcholine ; le nerf moteur est donc cholinergique.

La production de l'acétylcholine.

L'acétylcholine existe dans l'organisme en quantité considérable et s'y trouve sous une forme inactive. La production d'acétylcholine active se fait après excitation du nerf moteur (DALE et FELDBERG), après stimulation des racines antérieures (DALE, FELDBERG et VOGT), après stimulation directe du muscle (les terminaisons nerveuses intramusculaires étant alors excitées). Cette libération est uniquement liée à l'excitation des nerfs. Après dégénérescence du nerf, l'excitation du muscle ne fait apparaître aucune trace d'acétylcholine. Après curarisation, le muscle devient insensible non seulement à la stimulation du nerf moteur, mais aussi à l'action de l'acétylcholine. Le curare n'inhibe pas la libération du médiateur, mais rend le muscle incapable de répondre à cette substance. Cette action est comparable à celle de l'atropine sur le système « nerf autonome-muscle lisse ».

Notons que le mécanisme propre de la libération de l'acétylcholine n'est pas encore tout à fait éclairci. L'acétylcholine existe dans le tronc du nerf (BINET et MINZ). Est-elle libérée par l'influx nerveux ? Ou bien certaines substances, telle la vitamine B₁ (MINZ), qui renforcent l'action de l'acétylcholine, sont-elles susceptibles de l'activer au moment de l'excitation ? Peut-on envisager enfin une intervention des ions potassiques dans les phénomènes ? La réponse à ces problèmes restera réservée à des recherches ultérieures.

L'action de l'acétylcholine sur le muscle strié.

Pendant longtemps, seul le muscle strié, énervé et dégénéré,

était considéré comme étant sensible à l'acétylcholine. FELDBERG et MINZ (1931) ont, les premiers, montré que le muscle strié de mammifères, à innervation intacte, pouvait donner une contraction à l'acétylcholine : l'injection d'acétylcholine dans une artère du chat provoque une contraction dans le territoire des muscles irrigués par cette artère. Par la suite, FELDBERG (1933), SIMONART (1935) confirmèrent ces premiers résultats.

BROWN, DALE et FELDBERG utilisèrent des injections rapides pour imiter artificiellement la brusquerie avec laquelle l'acétylcholine est libérée par les terminaisons nerveuses en contact avec la plaque motrice. La contraction obtenue est importante et voisine de celle que donne un stimulus maximum sur le nerf.

Les études électrophysiologiques de BROWN (1938) individualisèrent enfin un court tétanos asynchrone, au cours de la réponse acétylcholinique.

La théorie neuro-humorale admet — et ceci est très important pour notre interprétation du phénomène myotonique — que la contraction musculaire est provoquée normalement par une libération d'acétylcholine limitée à la plaque motrice.

L'apparition de la contracture du muscle lisse dépendrait au contraire d'une diffusion du même médiateur dans les fibres musculaires. Or il est possible que le mécanisme normal du muscle strié soit modifié au cours de la myotonie et que le mode de transmission « nerf moteur — muscle strié » se rapproche de celui du système « nerf sympathique — muscle lisse ».

La destruction de l'acétylcholine. Rôle de la cholinestérase.

L'action de l'acétylcholine est de courte durée. Le médiateur disparaît pendant la très courte période réfractaire du muscle, sans quoi une réponse réitérée se produirait. Sa destruction se fait par un euzyme ou diastase : la *cholinestérase*.

L'action exacte de la cholinestérase sur l'acétylcholine est encore inconnue. Pour DALE (1939) l'acétylcholine produite au synapse neuro-musculaire ne serait pas entièrement détruite par la cholinestérase, la plus grande partie serait refixée dans le complexe dont elle a été libérée. Le rôle de la cholinestérase

serait d'empêcher qu'un excès d'acétylcholine produit par une impulsion nerveuse, n'entraîne une dépression cellulaire et n'atteigne d'autres fibres musculaires.

La rapidité avec laquelle la disparition de l'acétylcholine doit se produire exige une forte concentration en cholinestérase de la plaque terminale. Or, MARNAY, MINZ et NACHMANSON ont montré que la plaque myoneurale était la zone du muscle strié de beaucoup la plus riche en cholinestérase. Cette expérience est une preuve de grande importance en faveur de la destruction rapide du médiateur à la plaque myo-neurale.

La cholinestérase se trouve dans tous les organes des vertébrés. Elle a la propriété d'hydrolyser l'acétylcholine en donnant l'acide acétique et la choline. Il ne semble pas que cette désintégration soit plus poussée, comme le suggéraient VILLARET, J. BESANÇON et CACHERA (1934). Mais il est possible que la cholinestérase ait une action réversible resynthétisant l'acétylcholine aux dépens des produits de l'hydrolyse.

La concentration de la cholinestérase varie selon les tissus. Pour CHANG et GADDUM, il existerait une relation directe grossière entre cette diastase et l'équivalent acétylcholinique de ces tissus. Néanmoins dans le sang, qui est très riche en cholinestérase et pauvre en acétylcholine, ce rapport n'existe pas, de même dans certains organes : tel le foie.

Les propriétés chimiques de cette enzyme sont peu connues. MARNAY a montré que les muscles rapides dont la chronaxie est faible et dont la teneur en phosphagène importante, présentent un taux élevé de cholinestérase. NACHMANSON et LEDERER (1939) ont étudié des solutions de cette enzyme, préparée aux dépens de l'organe électrique de la Torpille. Ils ont, après avoir inactivé la diastase par dialyse, réactivé la cholinestérase par le glutathion, la cystine, la glycine. De toutes les substances étudiées, le glutathion serait celle qui agirait aux concentrations les plus inférieures. Aussi, l'on a pu envisager que la cholinestérase avait besoin du groupement sulfydrique pour exercer sa fonction,

Le rôle des métabolismes ioniques.

LE POTASSIUM.

D'après les recherches de FENN (1936) sur les électrolytes, le potassium serait retenu à forte concentration dans les fibrilles musculaires. En cela, il s'oppose aux ions Cl^- et Na^+ qui se trouvent dans les espaces tissulaires à une concentration équivalente à celle de l'ambiance. La teneur élevée des fibrilles en potassium est en faveur d'une relation entre l'excitabilité du muscle et son taux en potassium. Il existe, en effet, un rapport entre la teneur du muscle en potassium et sa valeur chronaxique. De la naissance à l'âge adulte, alors que la chronaxie des muscles s'abaisse, le taux du potassium s'élève. La dégénérescence du nerf qui entraîne une élévation chronaximétrique du muscle est associée à une baisse du potassium musculaire.

LEULIER et POMMÉ (1934), dans les myopathies, ont constaté avec une réponse retardée à l'excitation électrique, une baisse importante du potassium musculaire. CUMMINGS (1939), au cours de la maladie de Steinert, a trouvé une diminution importante du taux de potassium dans le muscle.

Les rapports du potassium et de l'acétylcholine sont envisagés d'une manière différente selon les auteurs.

Pour REGINSTER, l'acétylcholine décomposerait un complexe organo-métallique et libérerait le potassium qui, à son tour, provoquerait la contraction musculaire.

Pour CICARDO et MOGLIA (1940), le potassium libérerait l'acétylcholine dans le cœur, les glandes salivaires et la langue ; d'autre part l'acétylcholine pourrait libérer le potassium du muscle, particulièrement dans les muscles éternés. Le potassium pourrait agir directement sur le muscle et non par l'intermédiaire de l'acétylcholine. BROWN a montré que le muscle curarisé insensible à l'acétylcholine répond encore au potassium.

Nous avons vu que toute excitation du muscle se traduit par une secousse initiale rapide, suivie d'une secousse lente dénommée, depuis SHERRINGTON, « l'after discharge » et qui correspond à la persistance de l'excitation. Pour BREMER, la

première excitation serait due à l'action du potassium et l'after discharge à l'acétylcholine. Pour BROWN (1939), au contraire, ce serait un phénomène inverse : les ions K^+ mobilisés par l'acétylcholine intervenant dans la seconde phase.

LE MAGNÉSIUM.

Le rôle du magnésium est important dans la contraction musculaire. LOHMANN a montré que le magnésium faisait partie intégrante du coferment nécessaire à la glycolyse et à la fermentation lactique. Ce coferment est représenté par l'acide adénylpyrophosphorique pour son groupement organique et par le magnésium pour son groupement minéral. MINZ (1942) a montré que le magnésium est susceptible de renforcer l'action de l'acétylcholine sur le myocarde d'*Hélix vermiculata*.

LE CALCIUM.

L'ion calcium est considéré comme l'antagoniste de l'ion potassique, mais le rapport Ca/K est fort compliqué et nous ne saurions insister sur ce point.

Le calcium diminue la perméabilité cellulaire et augmente la chronaxie du muscle ; il diminue donc l'excitabilité des tissus. Son action est souvent parallèle à celle de l'adrénaline.

DISCUSSION DE LA THÉORIE NEURO - HUMORALE

Le mécanisme de la sécrétion acétylcholinique s'accorde mal avec la rapidité explosive nécessaire à la transmission nerveuse. Aussi les partisans de la théorie physique de la transmission neuro-musculaire ont-ils diversement interprété la théorie neuro-humorale. Nous allons envisager rapidement quelques-unes de ces interprétations.

LAPICQUE, le premier, a avancé que l'effet électrique isolé était insuffisant pour produire la réponse du muscle. La fibre musculaire striée des vertèbres est un syncytium constitué par un nombre considérable de cellules indivises formant un tout.

Cette fibre musculaire peut être considérée comme une unité musculaire fonctionnelle ou « myone » qui peut être comparée au neurone, unité nerveuse fonctionnelle. Le rôle de l'acétylcholine vis-à-vis de cette unité musculaire serait celui d'une réaction auxiliaire de déclenchement et pourrait être comparé au rôle joué par une amorce dans la technique des explosifs. La production de l'acétylcholine ne se ferait pas entre le nerf et le muscle, mais correspondrait au premier stade de généralisation de l'influx à toute la masse du myone.

Paul CHAUCHARD souligne l'opposition qui existe entre la transmission lente et diffuse, au niveau des terminaisons périphériques du système nerveux végétatif (fibre cholinergique et adrénargique) et la terminaison directe et explosive au niveau du système cérébro-spinal (sinapse central), sole motrice, terminaison sensitive).

Du point de vue fonctionnel, l'opposition est encore plus marquée. Les neurones du premier groupe étant hétérochrones, une excitation itérative est nécessaire pour la transmission nerveuse.

Par contre, les neurones du second groupe sont isochrones, et une seule excitation est nécessaire pour obtenir une réponse. Le rôle de l'acétylcholine serait différent dans les deux cas. Au niveau des terminaisons du système nerveux végétatif, le médiateur chimique serait sécrété par quanta successifs, jusqu'à ce que le deuxième neurone devienne isochrone au premier. Pour la transmission « nerf-muscle », la petite quantité d'acétylcholine trouvée assurerait une régulation permanente de l'isochronisme.

BACQ et MONNIER considèrent le médiateur chimique comme un mécanisme surajouté facilitant la transmission de l'excitation propagée. Au cours de la transmission de cette excitation d'un axone à un axone voisin, l'onde de pointe ne représente pour le suivant qu'un stimulus sous-liminaire. Pour que la valeur liminaire soit atteinte, une excitation chimique serait nécessaire, qui augmenterait l'excitabilité du neurone.

HENDERSON et RÖPKE envisagent deux réponses dans la transmission neuro-musculaire : une réponse tonique déterminée

par le médiateur acétylcholinique et abolie par l'atropine et qui correspondrait à l'after discharge de SHERRINGTON ; une réponse contractile rapide, non influencée par l'atropine et qui ne dépendrait pas du médiateur.

D'après JEENER et POURBAIX (1939) l'injection intra-artérielle proche de quantité minime d'acétylcholine (0,05 à 10 γ) provoque une diminution momentanée de la quantité d'énergie électrique nécessaire à l'excitation des fibres musculaires du gastrocnémien de grenouille. L'acétylcholine produite par les terminaisons motrices rendrait la jonction neuro-musculaire plus facilement excitable par les courants d'action nerveux.

Enfin il ne faut pas perdre de vue que les médiateurs sont susceptibles de déterminer des phénomènes physiques comme une dépolarisation ou surpolarisation locale, des modifications de l'imbibition, de la chronaxie ou des déplacements ioniques.

Les deux conceptions ne sont donc pas strictement opposées mais se complètent mutuellement en essayant d'éclaircir sous deux aspects un processus très complexe qui forme un ensemble. Quelque soit l'interprétation donnée à la transmission neuro-humorale, la sécrétion du médiateur chimique est un fait indéniable. Aussi nous sommes-nous efforcé d'identifier au cours de la maladie de Steinert les modifications de l'acétylcholine et la cholinestérase. Nous envisagerons ultérieurement les résultats de nos recherches.

Rapports de la myotonie

et de certaines contractures expérimentales.

Comme nous l'avons exposé plus haut, le phénomène myotonique est comparable à certaines contractures obtenues expérimentalement par action directe sur le muscle ou bien par action indirecte (stimulation du nerf). Comme la myotonie, ces contractures expérimentales sont des contractions soutenues. La différenciation avec les contractions tétaniques, théoriquement facile, est en fait parfois délicate. Nous avons déjà indiqué

les caractères de la contraction et de la contracture. Nous les avons discuté, et souligné les difficultés rencontrées pour la différenciation des deux.

La contracture d'excitation ou Erregungskontractur.

Cette contracture, pour MARINESCO, serait liée à l'excitation de la substance réceptive de LANGLEY et poserait des problèmes concernant l'essence même du tonus et de son innervation.

Elle s'extériorise par le phénomène de VULPIAN-SHERRINGTON. Après section et dégénérescence du nerf grand hypoglosse, on obtient, secondairement à une excitation des nerfs vasodilatateurs de la langue, une contraction de cet organe (phénomène de Vulpian). Le mouvement est très lent et peut être comparé à celui que fait l'animal lorsqu'il se lèche la lèvre inférieure. Le retour à l'état initial se fait d'une manière aussi paresseuse (CHEVILLOT).

Cette contraction serait liée à la libération d'acétylcholine par les nerfs vaso-dilatateurs — système cholinergique parasympathique — et l'action de cette substance se ferait sentir sur les fibres musculaires sensibilisées par la dégénérescence du nerf moteur (BREMER et RIGLANT).

Pour NEUSCHLOSZ, l'acétylcholine n'agirait pas directement sur le muscle, mais son effet serait secondaire à l'action des ions potassium. L'acétylcholine ne jouerait qu'un rôle de sensibilisation du muscle au potassium.

La contracture par la vératrine.

Un muscle intoxiqué par la vératrine répond à une excitation par une secousse rapide, normale, suivie d'une contraction prolongée, ce qui rappelle le phénomène de l'after discharge de SHERRINGTON.

RIESSER et SIMONSON (1924) expliquent cette contracture par une diminution de la perméabilité musculaire qui empêcherait la diffusion de l'acide lactique. Les recherches de BEHRENDT, d'après lesquelles les muscles qui se contractent

lentement ont une perméabilité moindre que celle des muscles qui se contractent rapidement, est en faveur de cette théorie chimico-colloïdale.

SCHAEFFER a montré que les substances excitantes du parasympathique (système cholinergique) exagéraient la contraction vératrinique. Enfin, pour BACQ (1939) cette contracture dépendrait d'une exagération de l'action du potassium.

La contracture de Tiegel.

Un muscle très excitable stimulé par des chocs d'induction brefs et supra-maximaux présente une prolongation de contraction. Le relâchement du muscle est incomplet.

Cette contracture disparaît avant que la fatigue du muscle apparaisse ; elle doit donc être distinguée de la contracture de fatigue.

MOSSO et SCHAEFFER ont observé cette contracture chez l'homme. La stimulation des muscles fléchisseurs de l'avant-bras avec des courants galvaniques ou faradiques, à intervalle de 2 secondes, provoque une lenteur de décontraction qui, après être passée par un maximum, disparaît graduellement. Cette diminution de la décontraction a été observée par Mossó mais à un degré moindre, après stimulation indirecte du muscle et même après des contractions volontaires très violentes. L'origine réflexe de cette contracture ne saurait être invoquée car l'anesthésie du plexus brachial ne la fait pas disparaître.

Si une action sur le sarcoplasme augmentant la décontraction musculaire a été envisagée par certains auteurs, par contre, l'explication proposée par HESS et BUSCH paraît la plus probable ; d'après cette conception, une excitation supra-maximale entraînerait un excès d'acétylcholine qui provoquerait la contraction.

La contracture neuro-musculaire de Bremer.

Les contractures après stimulation du nerf sont difficiles à obtenir. BREMER a pu faire apparaître sur des muscles de grenouille une contracture après stimulation électrique du

nerf. Après sommation des influx, la contracture apparaît sous la forme d'une secousse lente.

Pour BREMER, la contracture neuro-musculaire serait une preuve de la dualité fonctionnelle du muscle strié. Le substratum contractile lent, extérioriserait sa réponse après une sommation de l'influx (phénomène de l'addition latente de Charles RICHER, système itératif de LAPICQUE). Cette secousse lente qui est illustrée par la notion de double chronaxie (chronaxie de constitution et chronaxie de substitution) a été parfois enregistrée (BOURGUIGNON et HUMBERT) sur le muscle normal et peut correspondre à l'after discharge de SHERRINGTON.

Pour BREMER, elle serait due à la libération de l'acétylcholine.

La contracture acétylcholinique.

L'acétylcholine employée à une concentration adéquate provoque une contracture des muscles de grenouille. La réaction obtenue est variable selon les saisons et selon les conditions de température. PLATTNER et KRANNICH ont montré que les muscles qui renferment le plus d'acétylcholine sont ceux dont la contraction est de plus longue durée.

De cette étude, on peut conclure que la contracture musculaire peut être déclenchée par stimulation électrique du muscle (contracture de TIEGEL) par stimulation électrique du nerf (contracture neuro-musculaire) par excitation antidromique (phénomène de VULPIAN-SHERRINGTON) ou par l'acétylcholine.

L'énervation ou certaines drogues, telle la vératrine, facilitent l'apparition de la contracture.

Il nous semble que, de toutes ces contractures, la contracture neuro-musculaire présente le plus de points communs avec la myotonie volontaire. BREMER a souligné en effet que l'une et l'autre disparaissent par la chaleur et s'exagèrent par le froid. De plus, dans les deux cas, peuvent être individualisées deux valeurs chronaxiques : les petites chronaxies habituelles du substratum contractile et les grandes chronaxies propres au substratum contractile lent.

La myotonie électrique est tout à fait comparable au phénomène de TIEGEL obtenu chez l'homme par Mosso et SCHAEFFER.

Enfin, une des analogies les plus frappantes, entre myotonie et contracture, répond à la « fatigabilité » des contractures. A la suite d'une succession de contractions, la contracture diminue pour disparaître. Cette fatigabilité, qui se rencontre au cours du phénomène de TIEGEL, de la contracture vératrinique et de la contracture neuro-musculaire, est caractéristique de la myotonie. Chez tous nos malades nous avons constaté, après répétition du mouvement, une diminution de la myotonie.

Seule la contracture acétylcholinique ne présente pas ces caractères de fatigabilité, mais il est possible que l'acétylcholine soit la substance appropriée à la production des contractures, le muscle se fatigant avant que le stimulus ne devienne efficace.

On peut donc considérer la myotonie comme une contracture dont l'apparition pourrait être en rapport avec l'activité de l'acétylcholine.

Il nous a paru intéressant d'analyser de plus près le rôle de cette substance dans le phénomène myotonique en étudiant les modifications de la cholinestérase dans le sang, le liquide céphalo-rachidien et le muscle, ainsi que les modifications du taux en acétylcholine dans le muscle au cours de cette maladie.

EXPERIMENTATION

Nous avons utilisé pour les dosages d'acétylcholine et de cholinestérase le muscle dorsal de sangsue préalablement éseriné. Si FUHNER a identifié (1932) la propriété contractile de ce muscle à l'acétylcholine, MINZ, le premier, a utilisé cette propriété pour une méthode biologique de dosage dont la valeur et les qualités en soulignent l'importance.

Préparation du muscle de sangsue. — On fixe une sangsue, la face dorsale contre une plaque de liège. Les deux extrémités avec leurs ventouses sont sectionnées, puis on découpe la face ventrale de chaque côté, en suivant la ligne jaune latérale. La paroi dorsale est libérée de tous les viscères et ganglions nerveux et l'on a soin, au cours de cette préparation, de maintenir le muscle humide avec une solution de Ringer. Le muscle est prélevé tel quel, ou bien sectionné en deux dans le sens de la longueur, afin d'obtenir des lanières plus étroites. On retient la partie antérieure du muscle qui est plus sensible à l'acétylcholine. On attache chaque extrémité à un fil et le muscle, ainsi préparé, est fixé dans une cure de verre et au levier du myographe (d'un type utilisé dans le laboratoire du professeur HÉDON). Nous nous sommes servis pour nos expériences d'une cuve de verre d'une contenance de 10 cm³, ayant un robinet à sa partie inférieure permettant l'évacuation du liquide. A l'intérieur de la cuve plongeait un tube de verre en relation avec une bombe à oxygène. Le muscle immergé dans une solution de Ringer éserinée à 1/200.000 peut servir pour le dosage.

Dosage de l'acétylcholine. — Les prélèvements biopsiques de muscle ont été mis au contact d'une solution de Ringer ésérinée. Après les avoir pesé, nous les avons broyés dans la même solution au mortier, avec du sable de Fontainebleau lavé. L'extrait ainsi obtenu, dilué ou non, nous a servi pour nos dosages biologiques.

Le dosage proprement dit, consiste à inscrire les contractions du muscle dorsal de sangsue et à les comparer à des contractions obtenues avec des solutions étalons de chlorure d'acétylcholine.

Nos solutions étalons d'acétylcholine ont été faites avec des solutions à 1.10^{-7} , que nous avons diluées en Ringer ésériné à 1/200.000. La courbe étalon étant inscrite, on compare les courbes obtenues avec les solutions préparées et on en déduit le poids d'acétylcholine contenu par gramme d'organe.

Cette méthode permet en général une approximation de 5 à 10 pour cent près.

Dosage de la cholinestérase. — Nous avons utilisé pour nos recherches la méthode biologique de VINCENT, légèrement modifiée. Nous regrettons que certaines circonstances ne nous aient pas permis d'utiliser la méthode manométrique (appareil de WARBURG) qui nous aurait donné des résultats beaucoup plus précis.

Les dosages ont été faits sur le sang total, rendu incoagulable par le liquoïde (polyanéthol-sulfonate de sodium). Nous avons ajouté une dose de 2 milligrammes pour 5 cm³ de sang prélevé. Au préalable, nous avons vérifié l'absence d'action du liquoïde sur le muscle dorsal de sangsue.

* **TECHNIQUE DE VINCENT :** *Principe :* 1 cm³ de sang est dilué progressivement dans une solution de Ringer contenant du chlorure d'acétylcholine à la concentration de 1.10^{-7} , et abandonné 24 heures. Ces diverses solutions sont mises en contact avec le muscle dorsal de sangsue, et on détermine la dilution pour laquelle le muscle répond par une contraction appréciable. On obtient ainsi la dilution pour laquelle l'hydrolyse n'est plus complète dans les conditions données et qui correspond au moment où la cholinestérase commence à être détruite.

Technique : on prépare une solution d'acétylcholine à 1.10^{-7} dans du Ringer. On répartit 9 cm^3 de cette solution dans une série de tubes à essai. Dans le premier tube on ajoute 1 cm^3 de sang total. Puis on prélève 1 cm^3 de cette première dilution au $1/10$ pour obtenir toute une gamme de dilution : $1/10$, $1/50$, $1/100$, etc... On peut prolonger cette dilution selon l'activité première, jusqu'au $1/50.000$, $1/100.000$ et plus. On adjoint en général un tube contenant 10 cm^3 de la solution acétylcholinique sans extrait, qui sert de témoin.

Résultats : on commence par mettre les extraits les plus concentrés en contact avec le muscle dorsal de sangsue. L'absence de réaction indique que l'hydrolyse a été complète. Pour une des solutions plus diluées, la contraction du muscle se fait et donne une réponse très nette.

L'activité cholinestérasique est mesurée par l'inverse de cette contraction-limite. Lorsque la courbe, par exemple, donne une réaction pour une dilution de $1/500$, le pouvoir cholinestérasique est de 500.

Parmi les causes d'erreur signalées par VINCENT, nous voudrions souligner les variations de sensibilité du muscle dorsal de sangsue, même dans les conditions très semblables de prélèvement, d'ésérination, ces variations pourraient expliquer certains résultats discordants que nous avons eus. Pour les résultats principaux que nous allons donner, nous avons eu soin de recommencer ces dosages 2 à 3 fois afin d'éviter les causes d'erreur. Seulement dans 2 de ces résultats discordants nous n'avons pu refaire les expériences.

Pour le dosage de la cholinestérase dans le liquide céphalo-rachidien, nous avons utilisé la même méthode.

Nous avons utilisé des extraits préparés de façon toujours identique, en broyant, avec une petite quantité de sable de Fontainebleau lavé, un poids connu de tissu musculaire dans un volume de solution de Ringer, tel que 1 cm^3 de liquide corresponde à 100 mmg. de tissu. Après un temps de contact de 1 heure, les extraits non filtrés et contenant en suspension la totalité du tissu broyé, étaient mis directement en contact

avec le muscle de sangsue éseriné. (Etant donné le peu de substance musculaire prélevée par biopsie, nous avons évité la filtration, pour ne pas perdre la moindre partie de cette substance.)

La cholinestérase dans le sang des myotoniques.

HICKS et MAC-KAY (1936) ont observé des valeurs assez basses de cholinestérase dans deux cas de myotonie congénitale. PONCHER et WADE (1939) ont étudié le taux de la cholinestérase chez cinq malades atteints de myotonie congénitale, deux de myasthénie grave et vingt-cinq sujets normaux. Ils ont trouvé des taux nettement plus abaissés chez les sujets myotoniques.

HAGUENAU, LEFEBVRE et KAUFMANN (1939), au cours d'un syndrome thomsenien, ont trouvé une baisse de la cholinestérase.

Chez deux de nos malades atteints de maladie de Steinert, nous avons trouvé un taux cholinestérasique bas : 6.000 et 10.000 (fig. 6). Nous avons comparé le pouvoir cholinestérasique du sang myotonique à celui du sang normal (fig. 6). Nous avons examiné 10 sangs normaux : 8 sujets avaient un pouvoir cholinestérasique qui variait entre 50.000 et 100.000, parfois même au delà. Chez deux sujets le taux était assez bas et variait entre 10.000 et 20.000. De ces deux sujets, l'un — une femme — se présentait dans des conditions endocriniennes dont l'influence a pu agir sur le taux de la cholinestérase du sang ; l'autre — un homme — était absolument normal et même de constitution athlétique. Il est regrettable que nous n'ayons pu refaire ces expériences afin d'éviter toute erreur d'interprétation.

Nous avons étudié le taux cholinestérasique chez deux myopathiques ; ce taux était bas, dans les deux cas, entre 10.000 et 20.000. Dans deux cas de maladie de Parkinson, le taux obtenu compris entre 10.000 et 20.000.

Malgré la discordance de nos résultats, bien que la valeur du dosage de la cholinestérase dans le sang ait été discutée,

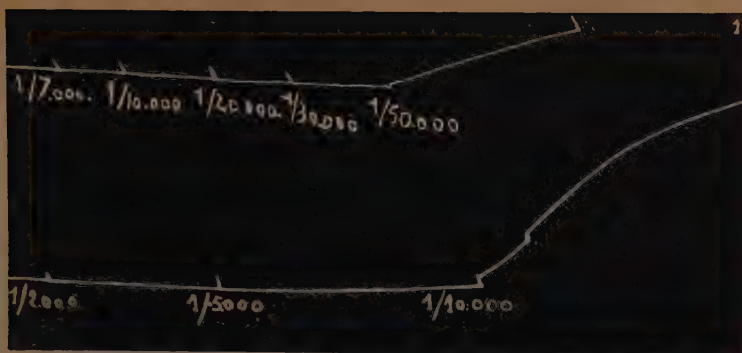


FIG. 6. — Comparaison entre le taux en cholinestérase du sang normal et du sang de myotonique. En haut, réponse du muscle dorsal de sangsue au sang normal. P.C.E.* = 50.000. En bas, réponse au sang de myotonique. P.C.E. = 10.000. (*P.C.E. = pouvoir cholinestérasique.)

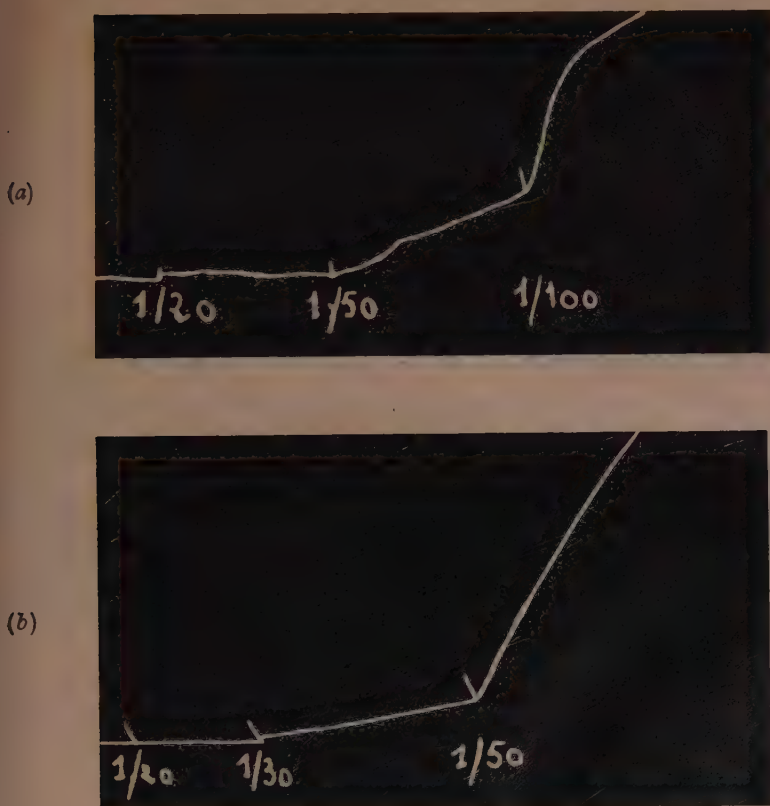


FIG. 7 — Comparaison entre le taux en cholinestérase du liquide céphalo-rachidien normal et du liquide céphalo-rachidien de myotonique.

- a) La réponse du muscle dorsal de sangsue au L.C.R. normal.
P.C.E. = 100.
- b) La réponse au L.C.R. de myotonique. P.C.E. = 50.



FIG. 8. — Comparaison entre le taux en cholinestérase du muscle normal et du muscle myotonique (même quantité de muscle : 100 milligrammes). De gauche à droite :

- 1) Réponse du muscle de sangsue à une préparation de muscle myotonique. P.C.E. = 200.
- 2) Réponse à une préparation de muscle normal. P.C.E. = 2.000.
- 3) Contraction-témoin du muscle de sangsue à l'acétylcholine (contraction plus forte que contraction 2, prouvant que le P.C.E. du muscle normal serait plus élevé que 2.000).

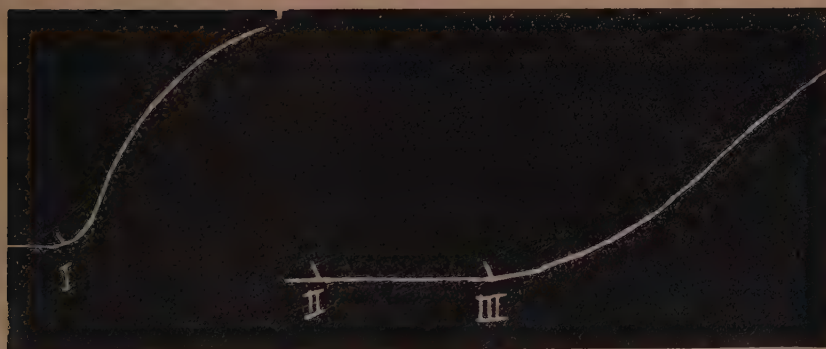


FIG. 9. — Comparaison de la teneur en acétylcholine d'une même quantité de muscle (100 milligrammes) normal et myotonique.

De gauche à droite :

- I) Réponse du muscle de sangsue éseriné à 100 mg. de muscle myotonique.
- II) Réponse à 100 mg. de muscle normal.
- III) Réponse à 10^{-8} d'acétylcholine.

nous croyons que l'on peut retenir la diminution du taux de la cholinestérase dans le sang des myotoniques.

Liquide céphalo-rachidien.

La cholinestérase n'existerait pas dans le liquide céphalo-rachidien (STEDMANN). Nous avons pu en déceler la présence chez un sujet normal, mais le taux en est très bas : P.C.E. = 100 (fig. 7a). Chez un sujet myotonique (obs. IV) nous avons constaté une diminution : P.C.E. = 50 (fig. 7b).

Muscle.

Nous avons pu faire le dosage de la cholinestérase sur une biopsie de muscle myotonique et une biopsie de muscle normal (fig. 8). Nous avons noté une nette différence entre les deux. Alors que, pour le muscle normal le P.C.E. est de 2.000 ; pour le muscle myotonique, le P.C.E. est de 200.

Dosage d'acétylcholine.

A notre connaissance le dosage de l'acétylcholine dans le muscle strié de l'homme n'aurait pas encore été fait. VINCENT a trouvé, dans le muscle strié de bœuf, 0 γ 8 par gramme. Dans le muscle strié normal, nous n'avons pas constaté d'acétylcholine. De ce résultat nous ne saurions prétendre à l'absence d'acétylcholine dans le muscle normal, le médiateur étant complètement détruit à la plaque terminale. Il est probable que des biopsies plus importantes auraient décelé la présence d'acétylcholine. Sur un fragment de muscle myotonique (fig. 9) (long supinateur) nous avons constaté un taux élevé d'acétylcholine : 2 γ 5 par gramme de muscle. Cette augmentation de l'acétylcholine dans le muscle myotonique nous paraît être le fait le plus saillant du point de vue physiologique.

ETUDE PHARMACO-DYNAMIQUE DU MUSCLE MYOTONIQUE

On a maintes fois essayé d'éclaircir la contraction myotonique en étudiant les modalités de réaction du muscle à des drogues dont l'activité était plus ou moins bien définie. Tout en soulignant la nature peu précise de ces analyses par suite de la complexité d'action de ces substances et surtout des conditions peu physiologiques qu'elles créent, nous allons passer en revue les effets des principaux agents étudiés. Nous essaierons de déduire de cet exposé quelques traits communs susceptibles de faciliter la compréhension de la myotonie.

Afin d'atténuer la monotonie de l'énumération que nous allons faire, nous grouperons les drogues d'après leur action favorable ou défavorable sur la myotonie :

- 1^o) Drogues diminuant la myotonie ;
- 2^o) Drogues accentuant la myotonie.

I. — DROGUES DIMINUANT LA MYOTONIE.

Adrénaline.

L'injection sous-cutanée d'adrénaline entraîne une diminution de la myotonie : 5 à 10 minutes après l'injection, la myotonie décroît, est très faible après 15 à 25 minutes, pour réapparaître au bout de 45 à 60 minutes (RAVIN). L'effet d'une injection intraveineuse est plus rapide, mais la myotonie réapparaît après 35 minutes.

LANARI, après une injection sous-cutanée de 1 milligramme, a observé une nette diminution de la myotonie et a, en même temps, constaté une augmentation de la force des extrémités atteintes. L'injection intra-artérielle de 1/4 de milligramme entraîne une amélioration plus rapide et plus importante.

KEN KURÉ et OKINAKA, ALTENBURGER et NASSAU ont obtenu une amélioration notable par l'association adrénaline-pilocarpine. Pour KEN KURÉ, cette association serait à la base du traitement de la myotonie.

Chez un malade de RAVIN, dont la myotonie était importante, l'amélioration ne se dessina pas après une injection d'adrénaline. Par contre, un traitement associé adrénaline-quinine entraîna une diminution de la myotonie. RAVIN envisage, pour expliquer un tel effet, une sensibilisation de l'adrénaline par la quinine, mais ceci n'a pu être vérifié.

L'action de l'adrénaline pourrait correspondre à un effet vaso-dilatateur sur le muscle strié (BULBRING et BURN), mais RAVIN aurait constaté la diminution de la myotonie malgré l'arrêt de la circulation, sur le territoire atteint, avant et pendant l'injection. Cet auteur, après avoir émis l'hypothèse d'un effet central, croit — avec GRUBER — à une action directe sur le muscle.

Certains résultats expérimentaux infirment cette action de l'adrénaline sur la myotonie. PANSINI a constaté une accentuation chez des malades atteints de maladie de Thomsen. De même KENNEDY et WOLFF ont obtenu une « rigidité » initiale extrême de la myotonie, après injection d'adrénaline au cours d'une myotonie congénitale. RAVIN ne retient pas ces résultats. Il émet l'hypothèse d'une réponse différente au cours de la maladie de Thomsen, où les troubles endocriniens et en particulier l'insuffisance surrénale, seraient moins importants qu'au cours de la maladie de Steinert.

Ephédrine.

LANARI a obtenu, avec 5 centigrammes d'éphédrine, un effet comparable à l'injection de 1 milligramme d'adrénaline. RAVIN n'a constaté aucune modification de la myotonie. Par

contre, COMROE a observé, dans un cas de myotonie congénitale, une nette amélioration par le sulfate d'éphédrine per os.

Quinine.

WOLFF (1936), SMITH (1936), HOLLAND et FELD (1938) ont montré que l'administration de quinine entraînait une amélioration de la contraction des muscles myotoniques qui pouvait être durable.

RAVIN, après une injection intraveineuse de sulfate de quinine, obtint un effet, quelques minutes après le début de l'injection. La diminution de la myotonie, encore importante après 80 minutes, était beaucoup plus sensible qu'après l'injection d'adrénaline. Per os, des doses de 0 g. 50 à 1 gramme ont amené chez quatre malades de LANARI, une nette diminution de la myotonie, mais moins importante qu'après l'injection d'adrénaline.

Le sulfate de quinidine, donné par RAVIN à deux de ses malades, a amené chez ces derniers une nette amélioration du syndrome myotonique.

D'après HARVEY, la quinine agirait en prolongeant la phase réfractaire du muscle et en abaissant en même temps l'excitabilité de la plaque motrice. Elle diminuerait ainsi la réponse du muscle à la stimulation nerveuse par une action curarisante. Cette dépression ne concernerait pourtant que la réponse du muscle à une stimulation téτανique, sa réponse à un stimulus unique étant au contraire intensifiée. En même temps la quinine inhiberait l'action de l'acétylcholine, réalisant ainsi un véritable bloc de transmission aux influx téτανiques dus à l'activité de ce médiateur.

Or, comme MINZ vient de le montrer (1942), sur le muscle de sangsue isolé, la quinine n'est pas seulement susceptible de diminuer ou de supprimer l'action de l'acétylcholine, mais encore de renforcer à une dose appropriée (0,4 mg.) l'effet des ions potassiques. Ainsi pourrait être expliquée la contradiction apparente des résultats de HARVEY. De plus on pourrait attribuer à la quinine un véritable rôle d'équilibre entre l'acétylcholine et les ions K^+ ; son effet consisterait à diminuer

l'activité de l'acétylcholine et à augmenter celle des ions potassium dont la concentration est considérablement abaissée dans le muscle myotonique.

Calcium.

Le gluconate de calcium intraveineux peut entraîner une nette amélioration de la myotonie. Chez un malade de RAVIN qui présentait une hypocalcémie et un signe de Chvostek positif, la diminution de la myotonie fut importante. LINDSLEY et CURNEN ont observé une diminution de la myotonie après absorption de calcium. De même ABRAHAMSON, après association de calcium et de thyroïde, et PAMBOUKIS, après association de chlorure de calcium et d'acide acétyl-salicylique.

Atropine.

WEISS et KENNEDY (1924), avec des doses élevées (5 milligrammes), obtinrent une diminution de la myotonie. Par contre, ERB BREMER et MAGE, KESCHNER et FINESILVER n'obtinrent aucun résultat.

LANARI, après injection intra-artérielle de 3 milligrammes, secondairement de 4 milligrammes, n'obtint aucune modification de la myotonie.

Alcool.

L'amélioration de la myotonie par l'alcool a été signalée par BLUMENAU, par ERB, plus récemment par RUSSEL et STEDMANN (1936) et par KENNEDY et WOLFF. RAVIN, en faisant ingérer 85 cm³ de whisky à son malade, n'obtint aucune modification de la myotonie ; il se peut que la dose employée fut trop faible. LANARI, en injectant l'alcool à 33 p. cent intraveineux, n'a constaté aucun effet.

Pilocarpine.

Pour KEESER elle augmenterait l'effet chlohinestérasique. MONRAD et KOHN signalent une amélioration après injection

intraveineuse de pilocarpine. Par contre, PAMBOUKIS, LINDSLEY et CURNEN ont observé une aggravation.

Sulfate de magnésium.

Les injections intraveineuses d'une solution à 25 p. cent (5 à 20 cm³) ont donné à LANARI une nette diminution de la myotonie que ce dernier compare à l'amélioration obtenue par l'adrénaline. Certains phénomènes d'intolérance peuvent être observés : nausées, pâleur, sueurs froides, bradycardie, qui disparaissent rapidement après une injection de calcium.

Lactate de sodium.

L'hypothèse d'après laquelle l'action de l'adrénaline sur le muscle dépendrait de la formation accélérée d'acide lactique, a fait essayer cette thérapeutique. LANARI, en injectant 30 à 40 cm³, n'a obtenu aucune modification.

Insuline.

RAVIN a observé, avec l'insuline, une diminution de la myotonie d'autant plus marquée que les signes hypoglycémiques étaient plus importants. Le sucre, en augmentant la glycémie, faisait réapparaître la myotonie. L'effet de l'insuline serait indirect et dépendrait d'une libération secondaire d'adrénaline par excitation de la surrénale.

II. — DROGUES ACCENTUANT LA MYOTONIE.

Prostigmine.

STEDMANN et RUSSEL, KENNEDY et WOLFF, HARVEY et WITCHILL ont observé une accentuation de la myotonie après injection sous-cutanée de prostigmine.

LANARI a de même constaté une augmentation de la myo-

tonie après effet de la prostigmine ; 1 milligramme injecté par voie artérielle chez un malade provoqua une myotonie telle que le patient ne put ouvrir la main qu'il avait fortement fermée.

Acétylcholine.

RAVIN, après une injection sous-cutanée d'acétylcholine, n'a obtenu aucune modification de la myotonie. Cette absence de réponse est interprétée par la rapidité d'action de la drogue et la facilité de sa destruction par la cholinestérase sanguine ou musculaire. LANARI, après une injection intra-artérielle de 4 centigrammes, a provoqué dans le territoire injecté par une contracture douloureuse d'une durée approximative de 20 secondes. Par contre une injection sous-cutanée ou dans le corps même du muscle, de 1 gramme, ne provoqua qu'une faible réaction. MARINESCO et KREINDLER (1938), injectant dans la masse musculaire de l'éminence thénar 5 cm³ d'une solution d'acétylcholine à 5 p. cent, ont constaté une augmentation de la difficulté de transmission de l'influx nerveux du nerf au muscle myotonique.

Chez la chèvre, BROWN et HARVEY (1939), après une injection intra-artérielle d'acétylcholine, ont constaté une accentuation nette de la myotonie.

Ergotamine.

1 milligramme en injection sous-cutanée ne donna aucun résultat à RAVIN. De même LINDSLEY et CURNEN, après une injection intraveineuse de 0 mg. 25, n'obtinrent aucun résultat.

Scopolamine.

0,5 milligrammes, en injection sous-cutanée, entraîna des réactions importantes chez un malade de RAVIN, mais aucune modification de la myotonie. Il en fut de même chez un malade de BREMER.

RECHERCHES PERSONNELLES

Vitamines C.

La vitamine C a été employée au cours des myopathies (GENIVAL LONDRES) et a pu entraîner quelques améliorations au cours de la myotonie atrophique. Mais cette thérapeutique n'avait pour but que d'utiliser le rôle eutrophique de cette vitamine.

RAABE ayant montré les relations qui existaient entre cette vitamine et la cholinestérase, et la synthèse de cette enzyme n'étant pas encore faite, nous avons pensé que l'acide ascorbique pourrait suppléer la cholinestérase insuffisante au cours de la myotonie.

Chez un de nos malades (Obs. III) des injections intraveineuses de vitamine C (10.000 unités internationales par jour) ont été faites pendant 12 jours. Nous reproduisons (fig. 10) les courbes d'enregistrement (ergographe de Mosso) de la myotonie avant traitement (a) et après traitement (b).

La myotonie dont la courbe d'enregistrement souligne l'intensité, a été nettement améliorée par la vitamine C.

Vitamine C et Quinine.

Si la vitamine C supplée la cholinestérase insuffisante, il nous a paru intéressant d'associer à ce traitement la quinine dont nous avons signalé l'action inhibitrice sur l'acétylcholine. Ce traitement, qui s'appuie sur un trouble de base à la plaque myo-neurale (excès d'acétylcholine, baisse de cholinestérase) nous a donné des résultats du plus grand intérêt (c). Pendant 15 jours notre malade (Obs. III) a reçu en injections intraveineuse 10.000 unités internationales de vitamine C par jour et a pris, per os, 2 grammes de sulfate de quinine. Après 10 jours de ce traitement associé, ne pouvant nous procurer la vitamine C, nous avons continué pendant 10 jours la quinine

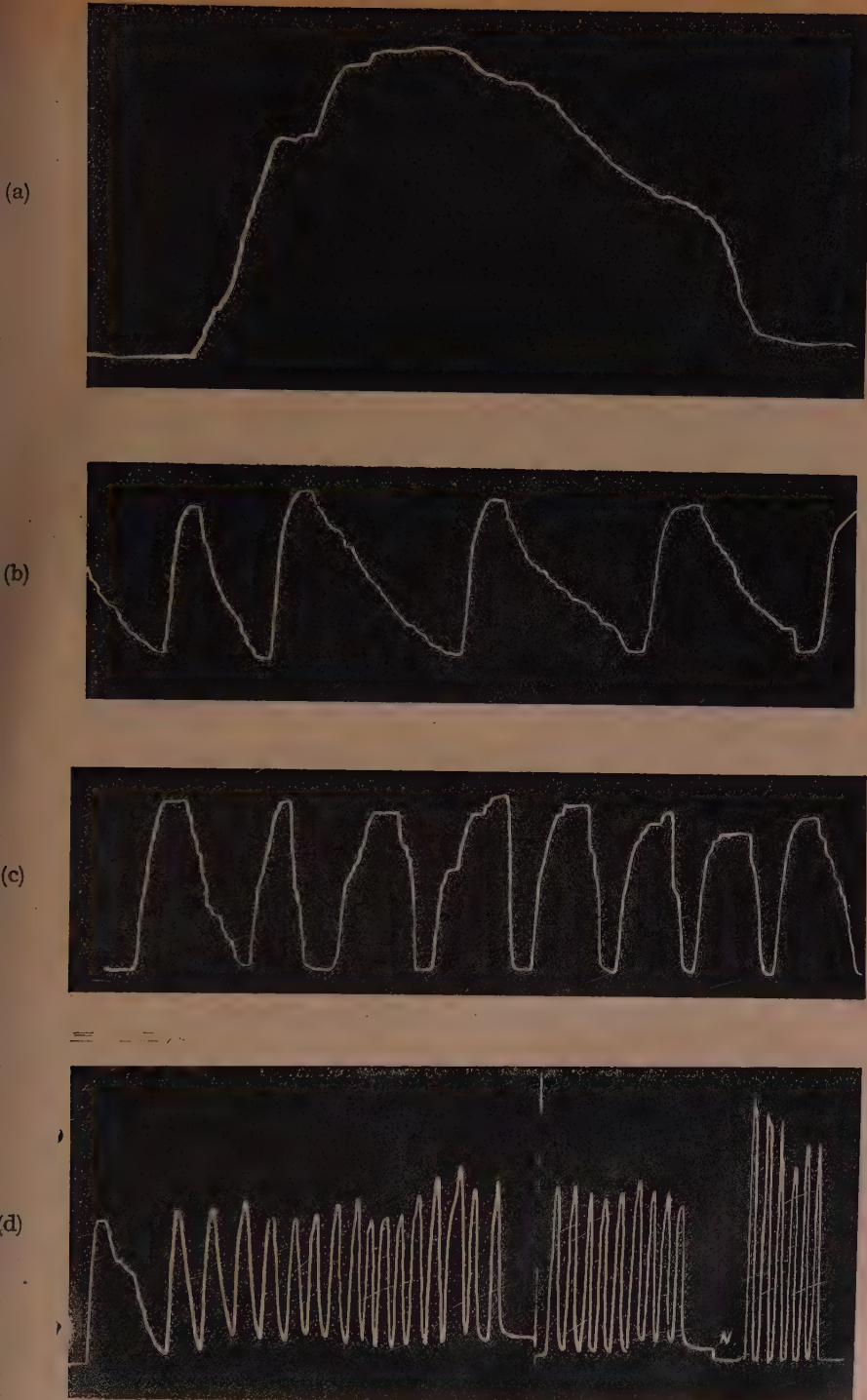


FIG. 10. — Enregistrement (ergographe de Mosso) de la contraction myotonique avec une résistance de 1 kg. (malade de l'Obs. III).

- a) Une contraction myotonique avant traitement.
- b) Après traitement par la vitamine C.
- c) Au cours du traitement associé : vitamine C et quinine (15-4-43).
- d) A la fin du traitement associé (8-5-43). N : contractions normales témoins.

seule et nous avons finalement obtenu des contractions musculaires presque normales (*d*). Nous avons, à ce moment, dosé la cholinestérase du sang et nous avons constaté une augmentation du pouvoir cholinestérasique qui est passé de 6.000 à 30.000. (fig. 11) Une telle modification nous paraît être imputable au



FIG. 11. — Comparaison du taux en cholinestérase du sang de myotonique (Obs. III) avant et après traitement. De gauche à droite :

- 1) Réponse du muscle dorsal de sangsue au sang avant traitement. P.C.E. = 6.000.
- 2) Réponse après traitement. P.C.E. = 30.000.

traitement. En effet le taux de cholinestérase dans le sang serait assez fixe. Les dosages que nous avons fait chez le même individu nous ont donné à plusieurs semaines d'intervalle les mêmes résultats. Cette stabilité du taux de la cholinestérase sanguine est signalée par d'autres auteurs et en particulier par VERBELY (1937).

INTERPRÉTATION DE LA CONTRACTION MYOTONIQUE

Diverses hypothèses ont été émises pour expliquer le mécanisme propre de la myotonie : origine centrale, trouble de la plaque myo-neurale, origine musculaire. Nous allons envisager les divers arguments invoqués en faveur de chaque théorie. Nous terminerons par une interprétation des résultats que nous apportons.

1) La myotonie d'origine neurogène.

La chronaxie très élevée du muscle myotonique tend à égaler la chronaxie musculaire de constitution. Doit-on envisager un trouble de la subordination à l'origine de la myotonie, les centres nerveux exerçant incomplètement leur influence sur la chronaxie musculaire ? En réalité, cette hypothèse est peu vraisemblable. GRUND, en effet, a montré que la réaction myotonique des lèvres persistait après des injections locales de stovaïne. SCHAEFFER n'a constaté aucune modification de la myotonie après paralysie des terminaisons nerveuses dans les muscles par anesthésie locale. KENNEDY et WOLFF ont observé la persistance de la myotonie après rachi-anesthésie.

2) La myotonie dépendant d'un trouble de la fonction myo-neurale.

L'acétylcholine, produite par le nerf moteur à la plaque motrice, persisterait pendant un temps beaucoup plus long que normale-

ment. Ce trouble serait en relation avec une formation exagérée d'acétylcholine ou bien avec une baisse de la cholinestérase qui deviendrait insuffisante pour hydrolyser le médiateur pendant la période réfractaire. Divers arguments sont en faveur de cette hypothèse. La quinine, qui, d'après HARVEY, a une action curarisante en diminuant l'excitabilité des plaques motrices, améliore la myotonie. La prostigmine, qui inhibe la cholinestérase et par conséquent la destruction de l'acétylcholine, aggrave la myotonie. Les ions potassium qui abaissent le seuil des plaques motrices (WILSON et WRIGHT) exagèrent la myotonie.

Ces arguments pharmacodynamiques reposent sur de multiples expériences et de nombreux résultats thérapeutiques. L'opposition qui existe entre la myotonie et la myasthénie, trouble inverse de la plaque myo-neurale, en souligne l'importance.

Certaines constatations sont pourtant difficiles à expliquer en admettant que la contraction myotonique dépende d'un trouble de la plaque myo-neurale. D'après RAVIN, il existerait une indépendance de la myotonie et des contractions tétaniques, la myotonie n'étant pas influencée par une contraction tétanique associée. Or cette opinion est en contradiction avec la notion de myotonie volontaire et avec les résultats de BROWN et HARVEY (1939) indiquant une prolongation nette de la réaction myotonique après tétanisation. Il est, de plus, intéressant de noter, d'après les mêmes auteurs, que le curare, qui bloque la transmission neuro-musculaire, ne supprime pas la réponse myotonique du muscle à la stimulation mécanique. Cette réponse persiste encore après énérvation du muscle.

L'action curarisante de la quinine, déjà discutée par BROWN et HARVEY est également mise en doute par RAVIN. L'adrénaline, qui également diminue la myotonie, aurait une action décurarisante, semblable à celle des ions potassiques. De ces diverses objections, il s'en suit que certains auteurs ont envisagé une origine purement musculaire pour expliquer la myotonie.

3) La myotonie dépendant d'un trouble musculaire.

La période réfractaire du muscle serait diminuée au cours de la myotonie. Pour FENG et SHEN, la contraction, produite dans le muscle ésériné par stimulation nerveuse, serait due à l'action sensibilisante de l'ésérine sur le muscle, beaucoup plus que par l'effet anti-cholinestérasique. RAVIN envisage une exagération de la tendance du muscle à la contracture au cours de la myotonie.

En nous basant sur nos **expériences personnelles**, nous envisagerons l'interprétation de la myotonie à trois stades différents de son évolution au cours de la maladie de Steinert.

— en premier lieu, la contraction myotonique ou « *myotonie dynamique* »

— en second lieu le muscle myotonique traduisant un état de fond de myotonie, ou « *myotonie statique* ».

— enfin le stade ultime, caractérisé par l'importance de l'*atrophie musculaire* et la diminution de la myotonie.

La contraction myotonique « Myotonie dynamique » : L'abaissement du taux de la cholinestérase, trouvé dans le sang et le muscle, nous paraît être en faveur d'un trouble de la plaque terminale.

Les recherches de MARNAY, MINZ et NACHMANSON, ainsi que celles de COUTEAUX, d'après lesquelles la plaque motrice serait la zone du muscle strié la plus riche en cholinestérase, permettent d'interpréter un abaissement de la cholinestérase dans le muscle comme une diminution de cette dernière à la plaque terminale. Les modifications histologiques de la plaque myoneurale sont un nouvel argument en faveur d'une telle interprétation.

Le trouble de la plaque myo-neurale pourrait être associé à d'autres troubles synaptiques (synapses sympathiques, centraux, synapses glandulaires). L'abaissement du taux de la cholinestérase, trouvé non seulement dans le sang, mais encore dans le liquide céphalo-rachidien de nos malades nous incite-

rait à émettre une telle hypothèse. Mais, avant d'envisager un trouble général du synapse, il faudrait nous appuyer sur des dosages de cholinestérase et d'acétylcholine dans la substance cérébrale, les glandes endocrines, etc. Aussi nous ne saurions, pour le moment, accorder de crédit à cette hypothèse et nous ne retiendrons que les troubles de la plaque myo-neurale.

L'acétylcholine produite au cours de la transmission neuro-musculaire serait insuffisamment détruite à la plaque myo-neurale, le taux de la cholinestérase étant abaissé. L'excès d'acétylcholine « diffuserait » de la plaque terminale dans le muscle, ce qui serait facilité par les lésions histologiques de la plaque motrice. L'acétylcholine, une fois diffusée, serait plus lentement hydrolysée dans le muscle, particulièrement pauvre en cholinestérase et provoquerait ainsi la contraction myotonique volontaire.

Les arguments suivant peuvent être cités à l'appui de notre hypothèse.

a) le taux en cholinestérase du muscle, même normal, est bas en dehors des plaques motrices. Chez le myotonique il ne saurait y avoir de suppléance par la cholinestérase du sang, dont le taux est abaissé. Donc l'hydrolyse du médiateur serait insuffisante.

b) le potassium musculaire augmenterait tout au début la diffusibilité de l'acétylcholine, d'où l'intensité de la première contraction myotonique nettement plus importante que les suivantes. Dans une deuxième stade, l'acétylcholine libérerait le potassium du muscle. La baisse du potassium constatée par LEULIER et POMMÉ (1934) et par CUMMINGS (1939) entraînerait des modifications du rapport Ca/K et il s'en suivrait une rétention exagérée de l'acétylcholine dans le muscle. Le potassium n'aurait pas un rôle primitif (BROWN) mais secondaire dans la production de la myotonie.

La contraction myotonique, ainsi interprétée, peut être comparée à la contracture neuro-musculaire de BREMER due elle-même à une libération d'acétylcholine. L'excitation du nerf exagérerait la myotonie, soit par un court tétanos ainsi

que BROWN l'a montré au cours de son étude sur la myotonie de la chèvre, soit par un mouvement volontaire violent. Ainsi nous rapprochons la myotonie de la maladie de Steinert, de certaines myotonies acquises, particulièrement des myotonies d'effort (DE JONG). Dans ces derniers cas, la myotonie, phénomène réversible, cédera facilement à la quinine, pour disparaître définitivement.

Le muscle myotonique « myotonie statique ». Le muscle myotonique est un muscle très riche en acétylcholine, les dosages que nous avons fait en sont une preuve. Ce muscle se comportera comme un muscle tonique. WACHOLDER distingue en effet des muscles toniques à contraction prolongée, sensibles à l'acétylcholine, des muscles atoniques dont les propriétés sont inverses. De plus PLATTNER et KRANNICH (1932) ont montré, chez la grenouille, que les muscles renferment d'autant plus d'acétylcholine qu'ils sont utilisés à une contraction de longue durée.

Nous avons enfin vu que la quinine, qui améliore la myotonie, diminue en même temps la réaction du muscle à l'acétylcholine.

La richesse du muscle en acétylcholine rend la réponse myotonique indépendante du nerf. Il suffirait en effet, de mobiliser une petite quantité de K^+ par le choc mécanique, pour rendre cette substance efficace. Ceci expliquerait les observations de BROWN et HARVEY indiquant qu'après la dégénérescence du nerf, l'excitation mécanique ou électrique du muscle myotonique pouvait encore provoquer la contraction myotonique. Il existe un rapport entre cette contraction ainsi obtenue et les contractures expérimentales que nous avons envisagées, particulièrement le phénomène de TIEGEL.

Stade ultime. La contraction myotonique a complètement disparu. Deux interprétations sont possibles :

— l'excès d'acétylcholine peut être tel qu'il s'en suit une absence de réaction de la fibre musculaire. L'acétylcholine à haute dose est en effet inhibitrice de la contraction musculaire.

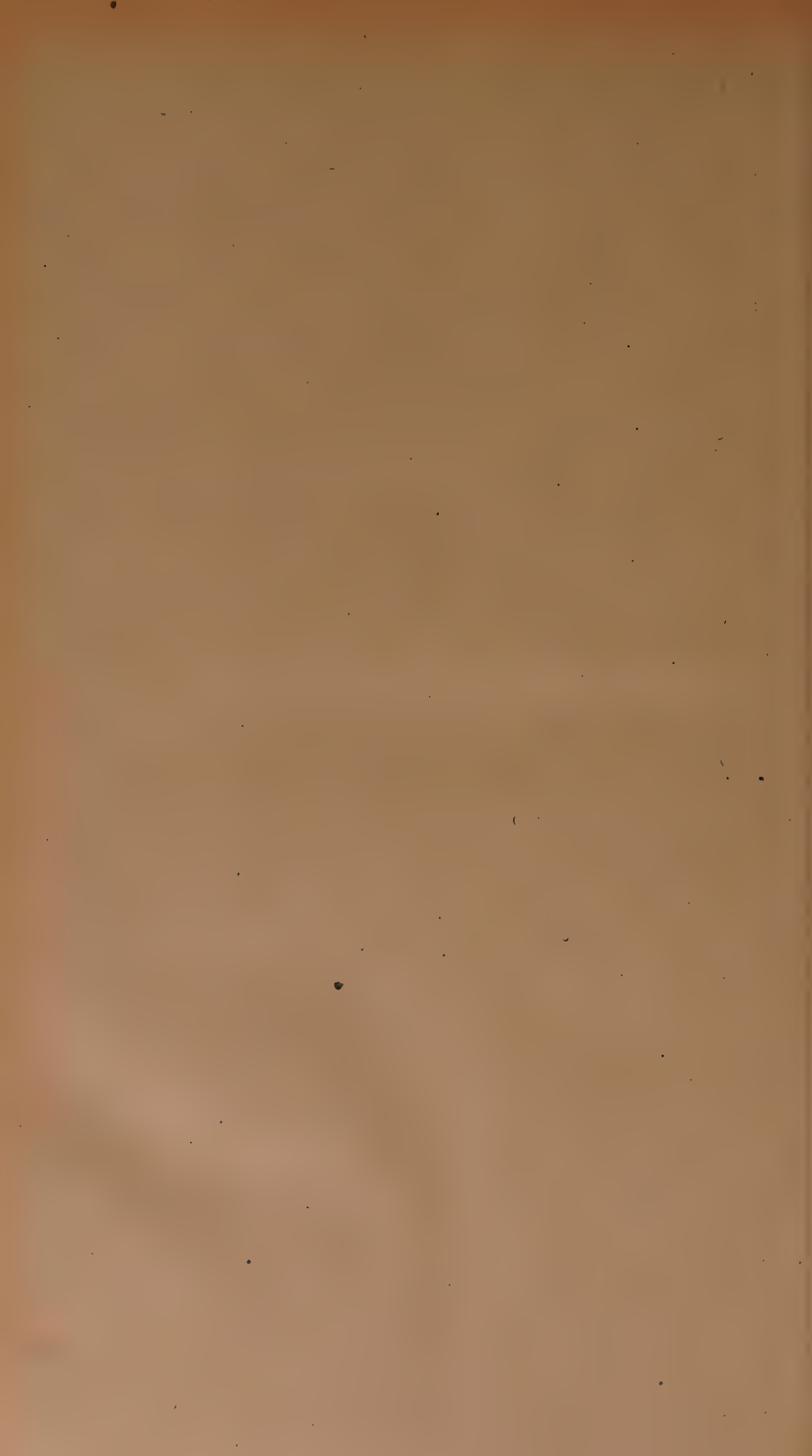
— la dégénérescence de la fibre et l'atrophie du muscle qui en résulte empêchent la contraction. De plus, le potassium fixé normalement sur les fibrilles disparaît complètement et le muscle devient inexcitable.

Ainsi, en résumé, le trouble primitif est la plaque myo-neurale et se traduit par une baisse de la cholinestérase.

L'augmentation d'acétylcholine qui s'en suit est exagérée par la diffusion du médiateur dans le muscle et facilitée par l'inversion du rapport CA/K.

Le muscle très riche en acétylcholine est comparable au muscle tonique de Wacholder.

Si le trouble primitif est à la plaque myo-neurale, la contraction myotonique est uniquement musculaire et dépend de la richesse du muscle en acétylcholine.



CHAPITRE V

Théories pathogéniques

Deux grandes théories ont essayé d'interpréter la maladie de Steinert : d'une part une théorie neurogène soulevée par CURSCHMANN et appuyée sur quelques constatations anatomiques, — d'autre part une théorie endocrinienne émise par LUNDBORG et reprise ultérieurement, avec quelques variantes, selon le trouble glandulaire primitif.

Avant d'aborder l'étude de ces interprétations, nous donnerons un aperçu de certaines théories musculaires basées sur la dualité fonctionnelle du muscle et qui, après avoir été abandonnées, ont un regain indirect d'intérêt avec la notion de double contraction du muscle.

Nous éliminerons du cadre de notre étude les théories métaboliques qui envisagent les troubles du métabolisme de la créatine ou du glycogène. Ces modifications que nous avons déjà citées peuvent être interprétées comme une conséquence et non une cause de la maladie.

Enfin nous terminerons cette étude en passant en revue les rapports qui existent entre les théories neuro-végétatives endocriniennes et les troubles de la transmission neuro-végétative que nous avons individualisés au cours de l'étude de la contraction myotonique.

THÉORIE DE LA DUALITÉ DU MUSCLE STRIÉ

Le muscle strié formé de deux parties distinctes : le sarcostyle, ou fibrille et le sarcoplasme a été considéré par certains comme le résultat de la fusion de deux muscles : le muscle strié proprement dit et le muscle lisse qui, anatomiquement confondus, seraient fonctionnellement différents.

RANVIER (1878) a envisagé dans le muscle strié l'association de fibres blanches et de fibres rouges — cette distinction est intéressante pour la notion du double substratum contractile. La fibre rouge, en effet, riche en tissu élastique et dont la hauteur des disques minces et des espaces clairs est plus grande a une contraction plus lente que celle du muscle pâle. Le muscle arrive lentement à l'état tonique, sa décontraction est prolongée. Cette contraction serait précédée d'un temps perdu considérable et serait influencée par la fatigue et le refroidissement — les fibres rouges « fibres congénères, synergiques et accessoires » du muscle strié auraient normalement un rôle dans l'équilibration et l'harmonisation des mouvements — . Pour NEEDHAM (D.M. 1926) ces éléments se contracteraient avec une dépense d'énergie moindre, fait qui serait en rapport avec l'état d'ionisation du K^+ du muscle.

Cette dualité fut soulignée par SCHIFF qui, étudiant l'excitabilité du muscle strié, constata deux réponses à l'excitation : une contraction rapide et une contraction lente. BORTAZZI, pour expliquer ces deux secousses, émit l'hypothèse de deux substances contractiles du muscle : l'une à contraction vive = les myofibrilles, — l'autre à contraction lente = le sarcoplasme ;

cette dernière contraction étant tout à fait comparable à celle du muscle lisse.

Cette théorie fut appliquée à la myotonie par Léopold LEVI. La myotonie dépendrait, d'après cet auteur : d'une hypergénèse ou d'une irritation toxique ou nerveuse du sarcoplasme. MOSSO admettrait des troubles de l'innervation du sarcoplasme qui, d'après lui, serait innervé par le sympathique.

Une telle interprétation est discutée. LAPICQUE n'admet pas une contraction du sarcoplasme. Il envisage plutôt des troubles métaboliques qui modifieraient les échanges chimiques entre le sarcoplasme et le sarcostyle. Il est difficile d'admettre à la base de la myotonie uniquement des troubles du sarcoplasme, alors que les muscles lisses, riches en ce dernier, ne présentent pratiquement pas de myotonie.

THÉORIES NERVEUSES

THÉORIE SPINALE.

K. HENNER (1924) et KÆLICHEN (1929) ont soutenu l'origine neurogène de la maladie de Steinert. L'abolition des réflexes tendineux, l'existence possible de secousses fibrillaires, la constatation d'un signe de Babinski ou de troubles bulbaires, sont les arguments cliniques de cette interprétation. Certaines constatations anatomiques appuient cette théorie. Dans l'observation de ROUQUÈS et dans celle de HITZENBERGER il existait des altérations des neurones moteurs comparables à celles que FOIX et NICOLESCO avaient trouvées au cours des myopathies.

En fait ces arguments cliniques et anatomiques sont sujets à discussion. Nous avons déjà interprété l'abolition des réflexes tendineux, ainsi que le signe de Babinski, au cours des dystrophies musculaires. Quant aux troubles laryngés, ils paraissent traduire plus une myopathie laryngée qu'un trouble bulbaire.

Les lésions des cornes antérieures sont beaucoup trop inconstantes et discrètes pour appuyer cette théorie. Il est plus plausible d'après GORDON HOLMES et ROUQUÈS que ces lésions nerveuses soient secondaires aux troubles musculaires. Enfin SLAUCK (1936) a montré que si les lésions de la corne antérieure

peuvent entraîner des lésions dégénératives graisseuses des muscles, les lésions histologiques sont différentes de celles de la maladie de Steinert : les noyaux et le sarcolemme étant toujours intacts dans ce cas.

Ainsi, l'origine spinale de la myotonie atrophique ne peut pas être prise en considération.

THÉORIE NEURO-VÉGÉTATIVE.

CURSCHMANN, le premier, en 1921, reprenant l'idée d'ASCHER, émet l'hypothèse d'une atteinte des centres nerveux végétatifs à l'origine de la myotonie atrophique. Une telle interprétation, diversement discutée, est actuellement défendue par de nombreux auteurs (D'ANTONA, ROUQUÈS et GARCIN).

De nombreux arguments anatomiques, cliniques, physio-cliniques ont été fournis à l'appui de cette théorie.

Si l'atteinte des centres trophiques généraux (formations sympathiques intra-craniennes) est nettement individualisée au cours des myopathies (FOIX et NICOLESCO), il n'en est pas de même au cours de la myotonie atrophique. Les autopsies de maladie de Steinert sont en effet peu nombreuses, de plus elles perdent souvent de leur intérêt par suite des lésions surajoutées. WEIL et KISCHNER (1926) ont trouvé des lésions de type abiotrophique dans les formations extra pyramidales et végétatives du cerveau de leur malade. Ces lésions rappelaient les lésions constatées au cours des myopathies par FOIX et NICOLESCO.

KISCHNER et DAVIDSON (1933) ont constaté des altérations de la corne latérale de la moelle, des altérations des noyaux para-ventriculaires et supra-optiques, par contre les centres neuro-végétatifs du plancher du 3^e ventricule n'étaient pas modifiés.

BIELSCHOWSKY, MAAS et OSTERTAG (1933) ont décrit une neurophagie et une réaction gliale des noyaux végétatifs ; les

cellules végétatives de la corne latérale de la moelle étaient nettement moins nombreuses.

Parmi les *arguments cliniques*, nous signalerons les troubles sympathiques rencontrés au cours de la maladie de Steinert : troubles vaso-moteurs, troubles pigmentaires, sécrétoires, troubles des phanères. Nous insisterons surtout sur l'apparition de certaines manifestations qui, classiquement, sont attribuées à une atteinte du diencéphale : diabète (STEINERT, HARVIER et DECOURT, RATHERY) obésité, somnolence, troubles thermiques, glycosurie.

Les arguments physio-cliniques ont surtout été donnés par KEN KURÉ et son école. La section du sympathique entraînerait, d'après l'auteur japonais, une dégénérescence du muscle semblable à celle des dystrophies musculaires. Chez l'animal, KEN KURÉ, après résection du plexus abdominal, a constaté au bout de plusieurs mois une atrophie des muscles des jambes. Cette atrophie ne présentait pas de contractions fibrillaires ; l'excitabilité musculaire était très diminuée et les chronaxies élevées. Enfin les lésions anatomiques étaient identiques à celles que l'on rencontre au cours des myopathies. Chez l'homme, sur 21 malades ayant subi une sympathectomie cervicale, KEN KURÉ aurait constaté 6 fois une atrophie des muscles du cou.

Tels sont les arguments des théories neuro-végétatives. Mais, comme le signale NETTER dans sa thèse, l'accord est loin d'être fait sur la localisation des lésions initiales : diencéphalique pour CURSCHMANN, mésencéphalique pour ROUQUIER, médullaire et périphérique pour KEN KURÉ. Nous allons analyser rapidement ces trois théories :

Théorie diencéphalique de Curschmann.

La myotonie atrophique dépendrait de l'atteinte des centres trophiques, situés au voisinage des formations infundibulo-tubériennes. Il s'en suivrait des troubles « coordonnés » des muscles et des glandes endocrines. Les lésions diencéphaliques décrites au cours de la maladie de Steinert formeraient une

base anatomique à cette théorie. Mais ces lésions histologiques sont très inconstantes, parfois minimes, parfois absentes ; aussi, la preuve anatomique apportée, ne paraît-elle pas suffisante. Quant aux arguments cliniques, leur origine diencéphalique peut être sujette à critiques : la polyurie, la bradycardie de ces malades peuvent avoir une autre origine.

Néanmoins de nombreux auteurs se rallient à cette théorie, et AMYOT ne rejette pas cette interprétation avant qu'« un faisceau compact de recherches objectives n'ait été produit ».

Théorie mésencéphalique de Rouquier.

Cet auteur, qui a eu l'occasion d'observer 6 cas de « myopathies hypertoniques », étaye son argumentation uniquement sur certains faits cliniques. L'existence de formes unilatérales et la prédominance d'un côté au cours de formes complètes ne pourraient être expliquées que par une origine centrale. Les lésions intéresseraient des centres voisins de ceux qui sont touchés au cours de la maladie de Parkinson. De plus certains signes de la série parkinsonienne pourraient être observés au cours de la myotonie atrophique. Le tremblement est plus léger, mais comme dans le parkinson il siège aux extrémités, il est exagéré par le froid et disparaît au cours des mouvements volontaires. L'exagération des réflexes de posture peut se rencontrer (BAKMAN). La réaction myotonique et la réaction dysmyotonique de SÖDEBERG présentent des points communs : la persistance de la contraction ayant été constatée par SÖDEBERG sur les muscles de la ceinture scapulaire d'un parkinsonien. Enfin l'hyperexcitabilité mécanique des muscles larges a été retrouvée au cours de la myotonie atrophique. Nous avons, de notre côté, signalé un abaissement important du taux en cholinestérase du sang chez deux parkinsoniens, constatation que nous nous réservons d'approfondir ultérieurement.

Il paraît intéressant de comparer la myotonie avec le phénomène du « grasping » observé au cours des tumeurs préfrontales. Faut-il envisager dans ce cas une origine préfrontale ou doit-on l'interpréter comme une libération d'un réflexe mésocépha-

lique ? Nous ne saurions prendre position. Nous signalerons simplement ce fait en rappelant que des centres sympathiques ont été décrits dans le lobe préfrontal (FULTON).

Des observations cliniques de myopathies associées à un syndrome parkinsonien post-encéphalique (PAGÈS, TINEL, SCHIFF, CANTON) plaideraient aussi en faveur de cette conception.

Cette théorie mésencéphalique, déjà avancée par WESTPHALL. (1926), est critiquée par CURSCHMANN. La plupart des auteurs (GUILLAIN, AMYOT) séparent myotonie et parkinson ; les signes extrapyramidaux sont trop rares au cours de la maladie de Steinert et leur association devait être considérée comme une simple coïncidence.

Théorie de Ken Kuré.

Pour l'auteur japonais, les lésions primitives siègeraient dans la moelle et le système sympathique périphérique. La corde latérale de la moelle serait assez souvent lésée. Les fibres sympathiques présenteraient des modifications importantes, alors qu'après une dégénérescence des cornes antérieures, ces fibres resteraient normales.

Ces lésions anatomiques entraîneraient des troubles de la trophicité et de la force musculaire, fonctions qui, pour KEN KURÉ, seraient sous la dépendance du sympathique.

Une telle interprétation a soulevé de nombreuses critiques. Les lésions de la corne latérale de la moelle et des fibres sympathiques ne sont pas constantes. Elles manquent chez les malades de S. WÖHLFART et C. WÖHLFART (1936), et de GARCIN (1935), qui présentaient l'un une myopathie, l'autre un syndrome thomsenien. L'atrophie musculaire après sympathectomie n'a pas toujours été retrouvée. Sur 6 cas, CURSCHMANN n'a trouvé qu'une seule fois une légère atrophie. Aucune modification n'est apparue chez 20 malades de RIEDER. LERICHE, et FONTAINE n'ont observé une atrophie musculaire qu'exceptionnellement chez leurs malades. KEN KURÉ et OKINAKA (1936), en répondant aux critiques faites, ont signalé que la

section des racines postérieures (innervation parasymphatique) faciliterait l'apparition de l'atrophie.

Quant au rôle direct joué par le sympathique sur le tonus musculaire, il n'est pas généralement admis. Si l'on a pu obtenir une atonie après section du sympathique (DE BOER, FOIX et BERGERET), une telle réponse est le plus souvent mise en doute par la plupart des auteurs.

Le système végétatif, comme nous l'avons déjà indiqué au cours de l'étude histologique du muscle strié, n'a qu'une action indirecte sur le muscle. Le rôle du sympathique ne s'extérioriserait que par des modifications vaso-motrices et un rôle trophique dont le phénomène d'Orbelli est l'illustration.

Enfin, pour certains, les myotonies tiendraient à une labilité constitutionnelle du système nerveux autonome entraînant la dystrophie par manque de vitamine E.

THÉORIES ENDOCRINIENNES

Au cours de la maladie de Steinert, les troubles endocriniens sont particulièrement importants et la plupart des glandes traduisent leur souffrance par une symptomatologie d'une assez grande richesse. Aussi certains auteurs (NOEGELI) ont voulu voir dans cette atteinte endocrinienne le point de départ de la maladie.

Examinons à ce propos le rôle des différentes glandes rendues responsables des troubles observés.

Les parathyroïdes.

De toutes les glandes endocrines ce sont les parathyroïdes qui, les premières, ont été considérées comme étant à la base de la myotonie atrophique : LUNDBORG (1904), frappé des ressemblances qui existaient entre la tétanie et la myotonie, attribua ces deux affections à une insuffisance des parathyroïdes, d'après les faits expérimentaux alors connus.

Pour MAC COUCH et LUNDLUM (1916), SCHAURKE et FULL (1920) la cataracte, le signe de Chvostek, la fragilité osseuse dépendraient d'une atteinte des parathyroïdes. Il n'en serait pas de même de la myotonie qui se différencierait du spasme tétanique. FAURE-BEAULIEU et DESBUQUOIS (1928), RATHERY, MOLLARET et WAITZ (1930) comparent myotonie et spasme tétanique et appuient leur argumentation sur les troubles du

métabolisme du calcium trouvés chez le malade du premier auteur.

JUNG (1930) signale une hypocalcémie au cours des myopathies et de la myotonie atrophique.

Les arguments qui plaident en faveur d'une atteinte parathyroïdienne primitive sont de deux sortes : d'une part, des arguments cliniques caractérisés par la présence d'un signe de Chvostek, d'un signe de Trousseau, de crampes tétaniques ; d'autre part, des modifications humorales, en particulier l'hypocalcémie. La cataracte, la calvitie, les troubles dentaires dépendraient d'une hypothyroïdie.

Cette interprétation parathyroïdienne de la myotonie atrophique a été fortement critiquée par CURSCHMANN et ROUQUIER. Si le signe de Chvostek est assez fréquent, le signe de Trousseau de valeur séméiologique plus grande, est exceptionnel.

La cataracte peut dépendre d'autres atteintes glandulaires et se différencier de la cataracte parathyroïdienne. Quant aux troubles humoraux, ils sont trop inconstants pour servir d'argument valable.

Des signes parathyroïdiens existent au cours de la maladie de Steinert. Mais il paraît exagéré de considérer ces troubles comme primitifs. Les parathyroïdes peuvent traduire leur souffrance au cours de la myotonie atrophique, mais les signes parathyroïdiens sont plutôt des symptômes et non la cause de la maladie.

Quant à la comparaison du spasme tétanique et de la contraction myotonique, elle ne résiste pas à l'objection anatomique. Alors que les lésions du muscle myotonique sont importantes, elles n'existent pas dans les muscles tétaniques.

La thyroïde.

Les rapports qui existent entre le glande thyroïde et la myotonie ont été récemment discutés à la suite de la description de certains syndromes thomséniens. GARCIN, puis MOLLARET, ont constaté l'évolution simultanée d'une hypertrophie musculaire avec myotonie. Nous avons déjà envisagé ces syndromes ;

nous ne reviendrons pas sur leur description. Nous rappellerons l'action de l'extrait thyroïdien qui amène à la fois une rétrocession des troubles musculaires et de la myotonie.

GARCIN interprète par une lésion diencéphalique primitive ces syndromes. MOLLARET, au contraire, vu l'efficacité du traitement thyroïdien sur les deux syndromes musculaire et glandulaire, admet une origine purement glandulaire.

Si nous nous sommes étendus sur ce point, c'était pour souligner la possibilité d'un contrôle exercé par la glande thyroïde sur la trophicité et les qualités contractiles du muscle. Une hyperactivité thyroïdienne pourrait même provoquer l'apparition de myopathies (DUVERNE).

L'hypophyse.

Le rôle joué par l'hypophyse dans la maladie de Steinert a été souligné par CLAUDE COSTE et FAUVET (1936), par AMYOT (1938) et NETTER (1938). L'hypophyse intervenant dans la régulation de la plupart des fonctions organiques jouerait un rôle important dans le maintien du métabolisme du muscle. Quelques signes de la série hypophysaire ont été constatés au cours de la myotonie atrophique. Un syndrome complet de la glande pituitaire a été exceptionnellement rencontré.

Les constatations anatomiques n'apportent aucun argument probant ; elles sont en effet peu nombreuses et lorsqu'elles existent, nullement caractéristiques. Mais les lésions endocriniennes se traduisent plus par des troubles de la sécrétion de la glande que par des troubles histologiques ; aussi ne saurait-on pas trop demander aux lésions anatomiques.

Certains résultats expérimentaux méritent plus d'intérêt : HOUSSAY (1933) a montré que la suppression de l'hypophyse chez le crapaud entraînait une asthénie musculaire correspondant à une baisse de la phosphocréatine et du glycogène dans les muscles. Ainsi l'hypophyse jouerait un rôle important dans le comportement physiologique du muscle. GIROUD et LEBLOND (1934) ont signalé que les lobes antérieurs et moyen de l'hypophyse étaient les tissus de l'organisme les plus riches

en acide ascorbique. Étant donné, les rapports que nous avons indiqués entre la vitamine C et la cholinestérase, un rôle de l'hypophyse sur le métabolisme de l'enzyme pourrait être envisagé.

Les rapports, qui existent entre l'hypophyse et le diencephale, permettent de rapprocher la théorie endocrinienne de NOEGELI de la théorie neuro-végétative de CURSCHMANN. En effet, selon ROUSSY et MOSINGER, l'action de l'hypophyse se traduirait par le déversement de certaines hormones dans la circulation sanguine d'une part et par l'excitation du système neuro-végétatif (mécanisme hormono-neural) d'autre part. Ainsi, la lésion primitive de l'hypophyse expliquerait par ce phénomène de « neurocrinie », les lésions concomitantes du système neuro-végétatif et ainsi se rejoindraient les deux théories.

Enfin, des atteintes d'autres glandes décrites au cours des myopathies n'ont pas été retrouvées au cours de la maladie de Steinert. C'est ainsi que la théorie de MELDOLESI, d'après laquelle la myopathie serait due à une altération progressive du *pancréas* chez des sujets prédisposés du point de vue familial et héréditaire, n'a pas été confirmée au cours de la myotonie atrophique.

LES TROUBLES SYNAPTIQUES NEURO-MUSCULAIRES ET LES THÉORIES NEURO-VÉGÉTATIVES ET ENDOCRINIENNES

Nous avons montré que l'excès d'acétylcholine dans le muscle pouvait définir, à notre sens, la contraction myotonique. Peut-on, de ce fait d'expérience, envisager une interprétation physio-pathologique de la maladie de Steinert ? Autrement dit, une lésion de la plaque myo-neurale est-elle suffisante pour produire la myotonie atrophique ?

De nombreuses critiques peuvent être faites à cette interprétation. En premier lieu, la plaque myo-neurale a-t-elle une individualité suffisante pour traduire une maladie autonome ? Du point de vue anatomique, COUTEAUX, après ses études sur l'histogénèse de la plaque terminale, n'accorde pas de véritable autonomie à cette dernière « qui demeure en continuité de substance avec les trois tissus : tissu nerveux, syncytium de Schwann, tissu musculaire strié, qui la forment ». Néanmoins, le taux élevé de la cholinestérase, l'action pharmacodynamique élective de la prostigmine et d'autres drogues (ECCLES et O'CONNOR 1939), son étude électrophysiologique, nous paraissent être des arguments suffisants en faveur de l'individualité physiologique de la plaque motrice.

Autre objection soulevée : la myotonie est rencontrée au cours des myopathies (BOURGUIGNON). Or il paraît difficile de rattacher ces affections à un trouble de la plaque myo-neurale. En fait, on peut partiellement répondre à cette objection en envisageant les rapports qui existent entre la

myotonie et l'atrophie musculaire. Ces deux phénomènes doivent en effet être regardés comme la traduction d'une même lésion (MOLLARET). Ne pourrait-on pas admettre que le bloc neuro-musculaire n'entraîne au début qu'une réponse myotonique ? Cette réponse anormale entraînerait des troubles trophiques qui pourraient se traduire tout au début par une hypertrophie du muscle, puis secondairement par l'atrophie musculaire. Lors de l'évolution aiguë d'une lésion synaptique, le stade myotonique serait dépassé et l'atrophie musculaire extérioriserait seule la maladie, la réaction myotonique n'étant apparente qu'après une excitation forte (excitation électrique). Au contraire, après une évolution lente, la réaction musculaire prendrait le type hypertrophique. Ainsi, après un trouble du synapse, pourraient s'individualiser, selon l'intensité du processus morbide, trois types de réactions : thomsénienne, myotonique atrophique, enfin myopathique. Une telle interprétation rejoint la conception uniciste des atrophies musculaires, individualisée par GUILLAIN et BOURGUIGNON, qui s'appuie sur des arguments histologiques et électriques.

Il se pose enfin une dernière critique : le dosage de la cholinestérase dans le sang des myotoniques a donné des résultats variables ; nous acceptons partiellement cette critique, ayant trouvé nous-mêmes deux résultats discordants chez des sujets normaux. Mais nous croyons que le taux de la cholinestérase du sang traduit d'une manière infidèle le taux de l'enzyme musculaire, de nombreuses influences autres que celle du muscle jouant sur le métabolisme général de l'enzyme. De plus, la cholinestérase ne saurait correspondre à une seule substance à réaction biologique définie. Il a été, en effet montré au cours de recherches pharmacodynamiques récentes (VINCENT et SERO, 1942), que la cholinestérase des divers tissus peut être influencée de façon différente par certaines drogues.

Par contre, nous croyons apporter des arguments plus solides par le dosage de la cholinestérase et de l'acétylcholine dans le muscle même ; aussi les modifications constatées signent-elles, à notre point de vue, le trouble de la jonction myo-neurale. Les troubles se produisant à la plaque terminale entraînent

des modifications du muscle qui définissent le muscle myotonique aux trois points de vue : histologique, électrique et humoral.

1) *Du point de vue histologique*, la striation tend à disparaître et le muscle strié prend le type muscle lisse.

2) *Du point de vue électrique*, la secousse produite par une excitation devient très allongée ; les chronaxies augmentent de 500 à 800 fois leur valeur. La chronaxie du nerf ne variant pas, il en résulte un hétérochronisme nerf-muscle strié comparable à celui du nerf végétatif-muscle lisse.

3) *Du point de vue humoral*, le médiateur acétylcholinique n'agirait pas simplement à la plaque terminale, mais diffuserait dans le muscle strié. Cette diffusion du médiateur est comparable à celle qui se traduit normalement dans le muscle lisse.

Ces divers arguments sont en faveur d'une comparaison entre le muscle myotonique et le muscle lisse. Il se produirait au cours de la maladie de Steinert comme d'ailleurs au cours des autres dystrophies musculaires, une « involution » du muscle strié vers le muscle lisse. Cette involution serait d'importance variable selon la forme de la dystrophie musculaire.

Si d'un trouble de la plaque myo-neurale peuvent dépendre la contraction myotonique et l'atrophie musculaire, il est difficile de considérer ce trouble comme primitif au cours de la maladie de Steinert. Le synapse subit en effet diverses influences : centrales, végétatives, hormonales et humorales ; la vascularisation spéciale de la plaque motrice individualisée par NOEL en est un argument. Aussi croyons-nous que les troubles neuro-végétatifs et endocriniens, si importants au cours de la maladie, ont une influence sur la plaque terminale. Ce sont ces influences que nous allons envisager.

Rôle du système végétatif. — De nombreux faits cliniques, physio-cliniques et anatomiques soulignent l'atteinte du système végétatif au cours de la maladie de Steinert. Nous ne reprendrons pas les théories pathogéniques déjà envisagées qui

expliquent la maladie de Steinert par une atteinte des centres neuro-végétatifs. Le rôle du système végétatif sur la transmission neuro-musculaire a été identifié par le phénomène d'Orbelli. Une atteinte du sympathique, faciliterait le bloc neuro-musculaire et secondairement pourrait être responsable du syndrome musculaire.

Rôle des glandes endocrines. — Les troubles endocriniens sont fréquents au cours de la maladie de Steinert. Ont-ils une action sur la transmission neuro-musculaire ?

DALE (1939), en étudiant les relations qui existent entre les glandes endocrines et le médiateur chimique dans le système nerveux périphérique, retient les travaux de SECKER concernant la cortico-surrénale. D'après ce dernier auteur, une hormone du cortex surrénalien serait nécessaire pour maintenir la transmission au niveau des jonctions neuro-musculaires volontaires.

L'hypophyse, ainsi que la cortico-surrénale, pourrait jouer un rôle dans le métabolisme de la cholinestérase. Nous avons déjà signalé les rapports qui existaient entre cette enzyme et la mitamine C. Nous rappellerons simplement cette hypothèse. Des lésions endocriniennes peuvent être responsables de troubles musculaires. Nous citerons à ce sujet les divers syndromes endocrino-musculaires décrits par MARANON, Ch. RICHET et NETTER, et les syndromes d'hypertrophie musculaire avec ou sans myotonie, associés à un myxœdème et qui, d'après MOLLARET, dépendraient d'une atteinte de la glande thyroïde. Si les glandes endocrines peuvent agir sur la fonction neuro-musculaire, un dernier facteur doit être envisagé : le facteur génétique, la maladie de Steinert étant avant tout une affection familiale.

Rôle du facteur génétique. — BIELSCHOWSKY, MAAS et OSTERTAG ont posé le problème pathogénique de la myotonie atrophique sur le terrain de la génétique. Pour ces auteurs, les troubles présentés par les malades myotoniques pourraient être liés à un gène polytipe capable d'engendrer ces troubles dans des proportions variables. Il pourrait donc exister un trouble dans l'histogénèse de la plaque myo-neurale au cours

de la maladie de Steinert. Cette » malformation » favoriserait l'action des divers facteurs qui agiraient à la transmission neuro-musculaire et rendraient irréversible la lésion. Ainsi s'opposeraient des syndromes endocrino-musculaires curables par un traitement endocrinien et les syndromes familiaux sur lesquels le traitement hormono-thérapique resterait pratiquement sans effet.

* * *

Au terme de cette étude, nous voudrions revenir sur ces trois points. Si nous avons attribué la contraction myotonique et les modifications secondaires du muscle à un trouble de la plaque myo-neurale, dans le cas spécial de la maladie de Steinert, il faut se demander à quelles influences d'un ordre plus général ces modifications de la plaque motrice peuvent répondre. Le trouble initial, que nous croyons héréditaire, dépendrait d'une atteinte endocrinienne et de trouble végétatif. Aussi l'hypothèse d'une origine hypophyso-diencéphalique qui rejoint les deux théories nous séduit-elle. La plaque motrice devrait néanmoins être considérée comme le lien d'élection d'actions très diverses qui dépendraient de l'atteinte hypophyso-diencéphalique.

Quant à interpréter les troubles hypophyso-diencéphaliques par des troubles synaptiques et considérer la maladie comme une atteinte synaptique générale, cela ne nous paraît pas encore soutenable pour le moment. Nous avons entrevu une telle possibilité d'interprétation d'après les modifications de la cholinestérase dans le liquide céphalo-rachidien chez un de nos malades. Pour être plus affirmatif, il serait nécessaire d'appuyer cette hypothèse par des dosages comparatifs de l'acétylcholine dans les divers centres supérieurs. Cela permettrait d'envisager une pathologie générale du système synaptique, susceptible d'expliquer, entre autres, les troubles rencontrés au cours de la maladie de Steinert.

CHAPITRE VI

Traitement

Les récents travaux anglo-saxons, basés sur l'étude de la transmission neuro-musculaire, ont été d'un précieux apport pour le traitement si décevant de la maladie de Steinert. Si une guérison de cette affection ne saurait être envisagée, néanmoins, grâce à certaines substances dont l'action élective se fait à la plaque myoneurale, on pourra obtenir des améliorations appréciables et parfois durables.

Avant d'envisager l'étude de ces médicaments dont l'action portera surtout sur le phénomène myotonique, trouble de la transmission neuro-musculaire, nous passerons en revue les diverses méthodes de traitement qui ont été proposées. Ces méthodes, inspirées des diverses théories pathogéniques émises, sont nombreuses. Elles ont à leur actif des améliorations variables.

Nous envisagerons successivement les effets des extraits endocriniens, des vitamines, des acides aminés, des modificateurs du tonus vago-sympathique et nous terminerons par l'étude des agents dont l'action est élective à la plaque myoneurale.

Les extraits endocriniens.

Parmi eux, les extraits para-thyroïdiens ont été le plus fréquemment utilisés. Quant aux extraits des autres glandes, ils ont pu produire des améliorations peu constantes.

1) *Les extraits parathyroïdiens.*— D'après ROUGHÈS, leurs effets seraient nuls ou même dangereux. Ainsi la parathyrine Collip, difficile à manier peut provoquer des accidents graves chez ces malades qui ne présentent pas toujours d'hypocalcémie.

2) *Les extraits thyroïdiens.*— Ces extraits donnent des résultats remarquables au cours de certains syndromes thomséniens avec hypothyroïdie (MOLLARET). Bien que la maladie de Steinert soit différente de ces syndromes, on peut parfois obtenir une diminution du syndrome myotonique avec ces substances.

3) *Les extraits hypophysaires.* — Si Léopold LEVI et H. DE ROTHSCHILD ont obtenu une amélioration au cours d'une myopathie atrophique avec myotonie, il est à craindre que des extraits trop actifs ne produisent des accidents chez ces malades.

4) *Les extraits pancréatiques totaux* proposés par MELDOLESI et FRUGONI auraient donné à ces auteurs des résultats intéressants au cours des dystrophies musculaires. Des 48 cas traités par FRUGONI, l'évolution de tous ces cas était stabilisée après 6 mois de traitement. Dans les formes de début ou de gravité moyenne, une restitution ad integrum aurait été possible et dans les cas anciens, une amélioration motrice se serait dessinée.

Les vitamines.

GENIVAL-LONDRES a obtenu un résultat favorable par un traitement polyvitaminé. Avec la *vitamine C*, HIRATA et SUZUKI ont constaté une diminution du syndrome musculaire. Ces auteurs avaient noté une baisse de l'acide ascorbique dans le liquide céphalo-rachidien et les urines de malades atteints de dystrophie musculaire. D'après RAKOTO RATSIMAMANGA, la *vitamine C* augmenterait la teneur du muscle en glycogène.

Nous avons déjà envisagé le rôle que nous prêtons à la vitamine C ; aussi reprendrons-nous l'étude de cette vitamine dans la dernière partie du traitement.

La *vitamine E* est, de toutes les vitamines, celle dont le rôle serait le plus important. Avec un régime carencé en vitamine E (régime d'EVANS), GOETTSCH et PAPPENHEIMER (1931) ont obtenu chez le rat une dystrophie musculaire progressive. Les lésions des muscles seraient primitives et prédomineraient au voisinage des vaisseaux sanguins (MONNIER). L'analogie des troubles observés chez le rat avec ceux que l'on trouve au cours des myopathies a suggéré l'utilisation de la vitamine E chez l'homme. VERZAR a souligné d'autre part le rôle que jouerait cette vitamine dans la fixation de la créatine dans le muscle.

BICKNELL (1940) a obtenu avec la vitamine E des résultats « étonnants » dans plusieurs cas de dystrophies musculaires. STONE (1940) aurait « miraculeusement » amélioré 13 cas de dystrophie musculaire. Les doses conseillées sont de 10 à 20 milligrammes de tocophérol ou d'acétate d' α tocophérol par jour. Dans les cas réfractaires, on peut avoir recours aux injections intramusculaires. Dans de nombreux cas l'action favorable de la vitamine E ne fut pas enregistrée. Ces échecs au cours de cette maladie ont fait penser à l'action possible d'autres vitamines. BOETSCH et PAPPENHEIMER ont pu ainsi attribuer au facteur B₄, individualisé par RIDER, un rôle dans la production de dystrophies musculaires chez le lapin. Ce facteur associé à la vitamine E renforcerait l'action de cette dernière.

Les acides aminés.

Cette thérapeutique est basée sur l'importance des troubles du métabolisme de la créatine au cours des dystrophies musculaires. Etant donné que la synthèse de la créatine était possible à partir du glyocolle (BRAND et HARRIS), certains auteurs, dont THOMAS, MILHORAT et TECHNER, ont essayé d'améliorer leur malade en compensant, par un apport de glyocolle, l'insuffisance des muscles à retenir la créatine.

Si des améliorations importantes ont été signalées, néanmoins

les résultats n'ont pas toujours été aussi heureux. Il est possible, étant donné l'action du glyocolle sur la cholinestérase (NACHMANSON), que le glyocolle augmente le taux de l'enzyme de la plaque terminale et facilite la transmission nerf-muscle.

Les modificateurs du tonus vago-sympathique.

L'*atropine*, d'après REBIERRE, WEISS et KENNEDY, ferait disparaître la myotonie, du moins temporairement. Mais elle aurait une action nulle sur l'atonie.

L'*adrénaline*, associée à la *pilocarpine*, médication basée sur l'action trophique du sympathique, aurait donné des résultats à KEN KURÉ et OKINAKA. Les injections d'adrénaline se font à la dose de 0,1 à 0,3 milligramme ; celles de pilocarpine à la dose de 0,1 à 0,2 milligramme. Ces injections sont répétées tous les jours pour un total de 60 à 120 injections. Après l'injection, on constate une augmentation de la force musculaire qui persiste 12 heures. A la fin de la série, l'amélioration se prolongerait plusieurs mois.

ANDRÉ, sur 8 malades traités par la méthode de KEN KURÉ, n'obtint qu'une seule amélioration.

Les médicaments agissants sur la plaque terminale.

La **quinine**. — WOLFF (1936) a montré que la quinine diminuait la myotonie. De nombreux auteurs : KENNEDY, KOLB, HARVEY, BRISCOE ont confirmé ce résultat.

L'action curarisante de la quinine fut d'abord envisagée. Il fut, en effet, démontré que la quinine agissait en inhibant l'action de l'acétylcholine (HARVEY-MINZ). Quant à l'effet de la quinine sur la cholinestérase, ou bien l'effet est nul, ou bien inhibiteur. Pour expliquer l'élévation du taux en cholinestérase chez notre malade III après traitement (fig. 11), il nous faudrait envisager une action sur un centre de la cholinestérase, ce qui entraînerait une élévation du taux de l'enzyme. Mais ceci n'est qu'une hypothèse.

Les doses employées sont variables : 0 g. 50 à 2 grammes

par jour. Nous avons utilisé 2 grammes chez notre malade III. EUZIERE, LAFON et DUC conseillent, après de fortes doses de début, d'employer par la suite des doses dégressives dont l'efficacité serait suffisante.

Les résultats obtenus chez notre malade III (fig. 10) l'ont été par ingestion seule.

BRISCOE conseille la voie intramusculaire.

La **vitamine C**.— En nous basant sur les travaux de RAABE, concernant les rapports qui existent entre vitamine C et cholinestérase, nous avons donné à un de nos malades des doses importantes de vitamine C dans le but de suppléer la cholinestérase déficiente.

Nous avons obtenu une amélioration avec la vitamine C seule (fig. 10 *b*) ; l'association avec la quinine nous a donné un résultat remarquable.

La **prostigmine**.— L'emploi de ce médicament, qui augmente la myotonie, en inhibant la cholinestérase de la plaque terminale, paraît paradoxal. En fait, par la prostigmine on peut obtenir une augmentation de la force musculaire du sujet (LANARI-MOLLARET), effet qui peut être recherché dans les formes caractérisées par une myotonie peu importante.

Observations

Les deux premières observations concernent deux frères d'origine espagnole et tous deux cultivateurs (malades hospitalisés dans le service de Propédeutique médicale de M. le professeur Paul BOULET). (1)

ANTÉCÉDENTS :

a) *Les antécédents familiaux :*

- 1) Génération des grands-parents : rien à signaler.
- 2) Génération des parents : la mère a été opérée d'une cataracte à l'âge de quarante ans. Ses cheveux étaient très rares dès sa jeunesse.
- 3) Même génération : deux frères présentent la même affection.
- 4) Pas d'enfants.

b) *Les antécédents personnels :*

- 1) Jean S., 33 ans.
 - Une fièvre typhoïde à l'âge de 20 ans.
 - Bronchite et entérocolite à l'âge de 31 ans.Vient d'une propriété des environs où il se trouvait. Il n'aurait présenté aucun signe de fatigabilité et aucune gêne dans les mouvements. L'amaigrissement n'est pas précisé.

- 2) Bernard S., 28 ans.
 - L'œil gauche a été énucléé à l'âge de 20 ans, après un accident.
 - Une cataracte de l'œil droit a été opérée à l'âge de 24 ans.Depuis trois mois et assez brutalement, le malade a constaté une diminution de la force musculaire dans les membres inférieurs. Le

(1) Observations publiées à la *Soc. des Sc. méd. et biol. de Montpellier*, le 28-6-1941, par MM. P. BOULET, H. VIALLEFONT, M. GODLEWSKI, P. PASSOUANT, G. BLAQUIÈRE.

travail est devenu rapidement impossible. Couché ou assis, le malade ne pouvait se lever, mais avec une aide il arrivait à faire quelques pas d'abord difficilement, puis avec moins de gêne. Aucune difficulté dans les mouvements des membres supérieurs.

OBSERVATION I

Jean S..., 33 ans.

Etude de la force musculaire et de l'atrophie musculaire.

Le facies est inexpressif et figé. Les plis du front sont conservés mais peu marqués. Il n'y a pas de ptosis des paupières supérieures et inférieures. La force des orbiculaires est diminuée. Le clignement est conservé. La motilité oculaire est normale ; il n'y a pas de nystagmus. Les pupilles sont égales et se contractent à la lumière sans présenter de réaction myotonique.

Le malade ne peut dilater ni la narine droite ni la narine gauche. Les plis naso-labiaux sont inexistantes à l'état de repos. La lèvre inférieure, évasée, laisse la bouche entr'ouverte. Les mouvements des lèvres sont normaux ; le sujet montre bien ses dents et l'attitude de succion est normale.

La langue est étalée, les mouvements en sont normaux.

Le malade gonfle bien ses joues, mais la réduction en est facile. Le rire, qui est transversal, est un peu prolongé.

Les muscles temporaux sont atrophies, les masséters paraissent normaux, les apophyses zygomatiques sont saillantes et les fosses temporales déprimées, les mouvements d'ouverture et de fermeture de la bouche sont normaux, ainsi que ceux de propulsion et de rétro-pulsion de la mâchoire inférieure.

La voix est monotone, un peu explosive. L'examen laryngoscopique ne montre aucune anomalie.

Cou. — La force musculaire est diminuée dans les mouvements de flexion, d'extension et de rotation. Les muscles sterno-cléido-mastoïdiens sont atrophies. Le chef sternal est grêle, le chef claviculaire très grêle.

Ceinture scapulaire et membres supérieurs. — Les muscles de la ceinture scapulaire sont peu atrophies. Les omoplates sont légèrement décollées. Les bras mesurent 21 centimètres à leur partie médiane : biceps peu atrophié, triceps atrophié dans la partie du vaste interne gauche et du vaste externe droit.

Les avant-bras mesurent 17 centimètres et 10 centimètres au-dessus des apophyses styloïdes du radius. Peu d'atrophie musculaire si ce n'est une légère diminution des muscles extenseurs. Atrophie légère des éminences thenar et hypothénar.

Tronc. — Le malade a de la difficulté pour passer de la position couchée à la position assise. Il s'accroupit très difficilement. Il présente une légère scoliose ; le ventre est proéminent en avant.

Ceinture pelvienne et membres inférieurs. — Le malade monte assez facilement les escaliers ; les descend moins bien. Il présente à la marche une ébauche de steppage.

Les cuisses mesurent 42 centimètres à leur partie moyenne. On constate une petite atrophie des muscles quadriceps prédominant sur les vastes internes. Pas d'atrophie des muscles de la loge postérieure. Les mollets mesurent 27 centimètres à gauche, 29 centimètres à droite dans leur partie moyenne. Les muscles de la loge antéro-externe sont atrophiés. Le malade ne peut se maintenir sur la pointe des pieds. Le relèvement dorsal du pied paraît normal ; la torsion du pied en dedans et en dehors est diminuée.

Étude de la myotonie.

1) *Myotonie volontaire.* — Actuellement la myotonie au cours des mouvements volontaires est peu importante ; les poings fermés, le malade présente une légère difficulté pour ouvrir la main.

2) *Myotonie mécanique.* — Par l'excitation au marteau, on constate une contraction des fibres musculaires percutés avec une induration musculaire persistante de 10'' à 20'' et parfois des réponses diffuses. Les mouvements obtenus sont caractérisés par un maintien de l'attitude qui persiste de 10'' à 15''.

Ces phénomènes s'épuisent par la répétition. Ils paraissent aussi s'atténuer par la chaleur.

3) *Myotonie électrique* (docteur PARÈS).

— Au courant galvanique : hyperexcitabilité sur la généralité des muscles des membres, de la face et du cou. Avec des courants limitaires, la secousse NF reste brève ; il n'y a pas d'inversion. Avec des courants plus intenses, on obtient une ébauche de contraction galvanotonique durant quelques secondes, sur les masséters, les muscles de la face, les sterno-cléido-mastoïdiens. Cette secousse s'obtient avec PF et disparaît à la répétition des excitations.

— Au courant faradique : sur les mêmes muscles ayant donné la réaction galvanotonique, on obtient avec un courant d'intensité moyenne une contraction téтанisante durant quelques secondes après l'excitation, puis s'affaiblissant peu à peu.

Étude des signes dystrophiques.

— La calvitie date de l'âge de 20 ans ; elle est à topographie fronto-pariétale. Les poils axillaires et pubiens sont normaux. On constate

une pilosité anormale sur les régions scapulaires. Pas de lésion unguéale. Présence de taches pigmentaires siégeant à la région omovertébrale et lombaire.

— La denture est en bon état.

— Le corps thyroïde est d'apparence normale ; il n'y a pas de modification du métabolisme basal.

— La selle turcique ne présente pas d'anomalies.

— Les testicules sont petits, mous, peu sensibles à la pression. L'épididyme est gros. Les érections sont peu fréquentes et la libido est diminuée.

— L'extrémité sternale des clavicules est hypertrophiée.

Une radiographie de la colonne lombaire met en évidence une mince fissure de l'arc postérieur de SI, indiquant un spina bifida occulte.

— La polyurie est discrète : deux litres à deux litres cinq cent par jour.

EXAMEN OPHTALMOLOGIQUE (docteur VIALLEFONT).

L'acuité visuelle est faible : un dixième pour chaque œil. Une cataracte capsulaire postérieure en étoile est très nette à l'œil droit, un peu moins nette à l'œil gauche.

Quelques points opaques sont notés dans la région sous-capsulaire antérieure ; il n'y a aucun chatoiement coloré. La papille présente une paleur discrète.

EXAMEN GÉNÉRAL.

1^o) *Examen neurologique.*

Les réflexes achilléens sont abolis ; les autres réflexes tendineux sont diminués. Les crémasteriens sont présents ; les abdominaux vifs.

La sensibilité est normale à tous les modes.

Les signes cérébelleux sont absents.

Les réflexes de posture sont exagérés.

Les pupilles sont égales et se contractent à la lumière.

Les extrémités sont froides, non cyanosées.

Le réflexe oculocardiaque est normal.

Pas de modification du psychisme.

2^o) *Examen cardio-vasculaire.*

Pas d'anomalie à l'auscultation du cœur. Le pouls est à 60 ; la tension artérielle est de 13 - 7 (Vaquez auscultatoire).

L'examen électrocardiographique confirme la bradycardie sinusale et décèle une atypie légère des ventriculogrammes avec empâtement des branches de l'onde rapide RS.

Poumons : légère sclérose pulmonaire.

Foie et rate : normaux.

EXAMENS HUMORAUX.

a) *Urines* : densité 1004 ; créatinine 1 g. 50 par litre ; créatine 0 g. 24 par litre.

b) *Sang* : examens chimiques : calcémie 0 g. 072 ; glycémie 0 g. 80 ; cholestérol 1 g. 72 ; urée 0 g. 39 ; créatinine 0 g. 0250 ; phosphore (en PO₄) 0 g. 130 ; phosphatases 20 unités Cayla.

Sérologie : Wassermann $\pm$; Kahn présomption ++

Formule sanguine : leucocytose 11.000 ; lymphocytose 38 p. cent.

OBSERVATION II

Bernard S..., 28 ans.

Etude de l'atrophie musculaire.

L'atrophie musculaire a la même topographie que dans l'observation I. Néanmoins aux membres inférieurs les cuisses sont surtout atrophiées et non les mollets. La gêne pour la marche est beaucoup plus importante. Le malade marche comme un myopathe, en se dandinant ; il ne steppe pas. Il monte les escaliers avec difficulté, les descend avec peine ; il ne tombe pas en marchant, mais trébuche assez souvent.

Etude de la myotonie.

1^o) *Myotonie volontaire*. — Actuellement nous ne l'avons pas constatée aux membres supérieurs. Il semble que l'on puisse rattacher à la myotonie les troubles présentés à la marche, caractérisés par un « dérouillement » progressif et que nous avons relaté.

2^o) *Myotonie mécanique*. — Même topographie et même caractère que dans l'observation I.

3^o) *Myotonie électrique* (docteur PARÈS).

— Au courant galvanique : hyperexcitabilité musculaire généralisée. Avec des courants liminaires on constate une certaine tonicité des secousses de fermeture et un début d'inversion sur les extenseurs et les fléchisseurs des doigts, les jumeaux, les sterno-cléido-mastoïdiens. Avec des courants plus intenses, on obtient une contraction galvano-tonique durable sur ces mêmes muscles, ainsi que sur les masséters et les muscles de la face. Sur les autres muscles on obtient une ébauche de tonicité mais moins nette, moins durable.

La répétition des excitations de fermeture détermine la disparition de la contraction galvanotonique.

— Au courant faradique : avec des courants d'intensité moyenne, on obtient pour tous les muscles ci-dessus et les divers muscles des

membres interrogés une contraction tétanisante qui persiste quelques secondes après l'excitation et qui s'accompagne pour une intensité suffisante de mouvements ondulatoires.

Etude des signes dystrophiques.

La calvitie à topographie fronto-pariétale date de l'âge de 20 ans. Il existe une pilosité anormalement développée dans les régions scapulaires, à la nuque, ainsi qu'à la partie antérieure du thorax. Quelques taches pigmentaires sont disséminées sur le dos et l'épaule gauche. Les ongles ne présentent aucune anomalie.

— La denture est en assez bon état ; il existe un tubercule de Caravelli et une pyorrhée alvéolo-dentaire de couleur verdâtre.

— Le corps thyroïde est d'apparence normale ; le métabolisme basal est diminué de 10 p. cent.

— La selle turcique est petite avec hypertrophie des apophyses clinoides postérieures.

— Les testicules sont petits. Les érections sont peu fréquentes et la libido est diminuée.

— Une radiographie de la colonne lombaire montre un spina bifida de S I.

— La polyurie varie entre trois et quatre litres.

EXAMEN GÉNÉRAL.

Examen neurologique. — Les réflexes rotuliens sont abolis, les autres réflexes tendineux sont diminués. Les crémasteriens sont présents ; les abdominaux sont vifs. La sensibilité est normale à tous les modes.

Les réflexes de posture sont exagérés.

Les pupilles sont égales et se contractent à la lumière.

Il n'y a pas de trouble du système sympathique.

Examen cardiovasculaire. — Pas d'anomalie à l'auscultation du cœur. Le pouls est à 64. La tension artérielle est de $14 \frac{1}{2}$ - $7 \frac{1}{2}$ (Vaquez auscultatoire). L'examen électrocardiographique montre en dérivation I un bas voltage et un épaississement de l'onde rapide R en dérivation II une grande amplitude de T égalant celle de R.

Poumons : aucune anomalie.

■ Foie et rate non hypertrophiés.

EXAMENS HUMORAUX.

a) *Urines* : densité 1005 ; créatine 0 g. 16 par litre ; créatinine 1 g. 33 par litre.

b) *Sang* : calcémie 0 g. 088 ; glycémie 0 g. 80 ; cholestérol 1 g. 70 ; créatine 0 g. 0275 ; urée 0 g. 24 ; phosphatémie (en PO₄) 0 g. 118.

Sérologie : Wassermann + ; Kahn présomption +

Formule sanguine : prédominance lymphocytaire : 45 p. cent ;

neutropénie : 46 p. cent.

OBSERVATION III

Eugène F., 46 ans. (Malade hospitalisé dans le service de Clinique médicale de M. le professeur L. RIMBAUD). (1)

ANTÉCÉDENTS.

a) *Les antécédents familiaux.*

— La mère, qui ne « voyait pas bien », est décédée des suites de couches.

— Le père est décédé d'une affection inconnue.

— Deux frères et une sœur décédés, l'un de rougeole, le second de diphtérie, le dernier accidentellement. Un frère en bonne santé.

— Pas d'enfants.

b) *Les antécédents personnels.*

— Paludisme à l'âge de 30 ans, contracté au Maroc.

— Le début de l'affection remonterait à 1940 et se serait révélé à la suite de marches pendant son incorporation.

Réformé en mai 1940, le malade a constaté une faiblesse progressive de ses membres inférieurs. Il se plaint en novembre 1941, moment de son hospitalisation, de douleurs du mollet à la marche et de sensation d'engourdissement aux pieds. La marche est difficile et le malade est obligé de s'arrêter tous les cent mètres.

Etude de la force musculaire et de l'atrophie musculaire.

Tête. — Le facies est sans expression, d'aspect morne, atone. Les plis naso-labiaux sont peu marqués ; par contre ceux du front sont accentués.

Les muscles faciaux présentent une légère atrophie, particulièrement les muscles des joues et les muscles buccinateurs ; l'orbiculaire des lèvres est hypotonique, sa force est diminuée. Le malade fait difficilement la grimace ; il siffle mal, ne peut maintenir ses joues gonflées à la pression.

(1) Observation publiée à la *Soc. des Sc. méd. et biol. de Montpellier*, le 9-1-42, par MM. L. RIMBAUD, H. SERRE et N. DUC,

L'atrophie des deux muscles temporaux est importante ; l'apophyse zygomatique apparaît très saillante ; les masséters sont normaux.

Il existe enfin une hypotonie et une diminution de force assez marquée des muscles frontaux et releveur des paupières ; l'orbiculaire des paupières paraît encore plus atteint puisqu'on peut noter un certain degré de lagophtalmie.

Cou. — Atrophie très importante des muscles sterno-cléido-mastoïdiens dont la corde sur les téguments est à peine marquée. Atrophie moins importante des muscles trapèze.

Ceinture scapulaire et membres supérieurs. — Les muscles de la ceinture scapulaire sont particulièrement touchés : les muscles pectoraux ont presque entièrement fondu ; les fosses sus et sous-épineuses sont creusées, les omoplates sont partiellement décollées ; la saillie du deltoïde est inexistante.

Au niveau du membre supérieur, l'amyotrophie porte sur les divers segments avec prédominance cependant aux avant-bras et aux mains, où l'éminence thénar est particulièrement touchée. Les doigts sont en demi-flexion, l'extension complète n'est pas possible.

La force musculaire est considérablement diminuée.

Tronc. — Atrophie relative des muscles lombaires et paravertébraux. Le malade s'assied sur son lit avec difficulté.

Ceinture pelvienne et membres inférieurs. — Les cuisses sont nettement diminuées de volume ; l'atrophie porte surtout sur les quadriceps qui sont très réduits ; les muscles jumeaux sont encore assez fournis ; les mouvements des doigts, des pieds se font avec difficulté, les membres inférieurs ne peuvent être maintenus dans une position fatigante.

— Dans la station debout, le malade élargit son polygone de sustentation ; il s'appuie avec prédilection sur la jambe gauche.

— La démarche n'est pas très correcte ; elle s'effectue avec un certain dandinement.

Le malade se relève assez facilement de la position accroupie.

Etude de la myotonie.

1^o) *Myotonie volontaire.* — La myotonie est très nette au niveau des muscles fléchisseurs des doigts et de la main ; le poing étant fermé le malade a une grosse difficulté à porter en extension ses doigts et sa main tout entière ; le mouvement se fait d'une manière très lente après un temps perdu de 20 secondes à droite, de 15 secondes à gauche. Le phénomène s'atténue et la réaction myotonique diminue lorsqu'on fait répéter le mouvement.

Il existe une réaction myotonique beaucoup moins marquée au niveau

des muscles de la jambe : le pied est de mobilisation difficile. Enfin notons que le matin au réveil, le malade présente de la difficulté à ouvrir la bouche.

2°) *Myotonie mécanique*. — Elle est caractérisée par la conservation de la réponse musculaire après une excitation au marteau : elle est surtout nette

— à l'avant-bras qui demeure fléchi sur le bras après percussion du biceps ;

— à la main : adduction et opposition du pouce après percussion de l'éminence thénar ;

— à la face : contraction durable des muscles péribuccaux après leur excitation.

3°) *Myotonie électrique*. — Décembre 1941. (Docteur REBOUL.)

Pas de réaction myotonique nettement décelable par suite de l'importance de l'excitabilité galvanique et faradique. Toutefois, au niveau des petits muscles de la main, on constate une extrême fatigabilité des muscles.

1°) Au courant faradique on obtient quelques contractions espacées auxquelles fait suite une contraction durable persistant un certain temps après l'ouverture du courant ;

2°) Au courant faradique l'hypoexcitabilité est telle qu'on ne peut avec les courants dont on dispose obtenir une contraction musculaire. Octobre 1942. (Docteur GROS) :

Hypoexcitabilité galvanique et faradique généralisée très marquée.

Etude des signes dystrophiques.

— Calvitie depuis l'âge de 32 ans ; topographie fronto-pariéto-occipitale.

— Dents mal implantées, cariées ; la plupart réduites à l'état de chicots, présentant des stries transversales.

— Ongles striés, fortement bombés et incurvés. Ces déformations prédominent aux deux annulaires où il existe de plus une implantation anormale.

— Testicule droit atrophié, perte de la libido depuis 8 ans.

— Corps thyroïde normal. Le métabolisme basal est diminué de 5 %.

— Hypophyse. Radiographie (docteur REBOUL). Pas de modification de la selle turque.

— Polyurie de 3 litres.

— Système végétatif : acrocyanose des mains.

EXAMEN OPHTALMOLOGIQUE (docteur VIALLEFONT - décembre 1941).

Examen à la lampe à fente : aux deux yeux, aspect analogue : petites opacités blanchâtres, mal définies, centrale, superficielle.

A la coupe biomicroscopique :

noyau central optiquement vide,
zones périphériques antérieure et postérieure apparaissant légèrement grisâtres ; légères opacifications diffuses de ces zones.

Dans la zone antérieure, assez nombreux points blanchâtres légèrement brillants qui se retrouvent également dans la zone postérieure et qui paraissent absents dans la zone centrale.

Mars 1943 (docteur BIGONNET) :

— Impossibilité de dilater complètement les pupilles malgré des instillations répétées d'atropine.

— Opacités striées, très discrètes du cristallin.

EXAMEN GÉNÉRAL.

1^o) *Examen neurologique.* — Les réflexes tendineux sont abolis, à l'exception des rotuliens qui sont présents, mais très faibles.

Les réflexes crémastériens et les cutanés abdominaux sont présents.

Les réflexes médio-pubiens donne une contraction des muscles de la paroi abdominale, mais pas d'adduction des cuisses.

Le réflexe naso-palpébral est exagéré.

La sensibilité est normale.

Le psychisme paraît normal.

2^o) *Examen cardio-vasculaire.*

Le pouls est à 52 ; la tension artérielle de 9,5 - 5.

Épreuves végétatives : réflexe oculo-cardiaque : 44 ; réflexe solaire 48 ; épreuve de Danielopolu (1 mg. atropine) = 52.

Il existe une légère dyspnée d'effort. A l'auscultation du cœur, on perçoit principalement à la pointe, mais sur une grande étendue de l'aire précordiale, un bruit piaulant se superposant au premier bruit et très exactement systolique, dont la tonalité se modifie selon la position debout ou couchée et selon des temps de la respiration à la base, le deuxième bruit est dédoublé.

3^o) Poumons : râles de bronchite chronique avec emphysème prédominant aux deux sommets.

4^o) Appareil digestif : état saburral des voies digestives chez un ancien paludéen ; rate percevable sur 4 travers de doigt.

Examen radiographique (docteur GROS) :

L'estomac à jeun ne contient pas de liquide de stase, les contractions sont énergiques et nombreuses, sans antipéristaltisme, aboutissant à de bonnes évacuations ; on ne constate pas d'image anormale.

Après préparation, durant la nuit, on ne voit pas de modification importante ni d'anomalie de forme et de situation. Le colon ascendant est légèrement douloureux à la palpation.

EXAMENS HUMORAUX.

a) *Urines* (décembre 1941) : densité 1016 ; créatinine 0,730 par litre ; créatine 0,120 par litre. En novembre 1942, 0,520 de créatinine et 0,136 de créatine par litre. Chlorures : 8,80 par litre ; urée 19 g.

b) <i>Sang</i>	décembre 1941	novembre 1942
Calcium	0,075 par litre	0,098
Phosphatémie (en P)		0,038
Phosphatase (unités Cayla) ..		20
Créatinémie	0,017	
Uricémie	0,053	
Cholestérol		1 g. 96
Azotémie	0,25	0,40
Glycémie		0,83

Sérologie : les réactions de Wassermann, Hacht-Bauer et Kline sont négatives.

c) *Liquide céphalo-rachidien* (décembre 1941) : aspect eau de roche ; tension 18 ; 42 après Quequenstedt. nageotte 2,4 lymphocytes ; albumine 0,35 ; chlorures 7 g. 10 ; glucose 0,46 ; la réaction de Wassermann est négative. Réaction du benjoin colloïdal 00000 00000 00000.

OBSERVATION IV

R... S..., 39 ans. (Malade hospitalisé dans le service de Clinique médicale M. le doyen GIRAUD.) (1)

Entre dans le service de Clinique médicale pour asthénie et amaigrissement importants.

Jusqu'à l'âge de 22 ans, ce malade a eu un comportement, en particulier musculaire, tout à fait normal. Il a fait partie d'équipes de foot-ball et de rugby et même gagné des compétitions officielles sur cinq mille mètres, dix mille mètres et en cross-country.

(1) Observation publiée à la *Soc. des Sc. méd. et biol. de Montpellier*, t. 18-1-43, par MM. MICHEL-BÉCHET, GODLEWSKI et BERNARD.

A 22 ans, après son service militaire, fait dans la Rhür, il est coup sur coup atteint d'une fièvre typhoïde, puis d'une fièvre de Malte sérologiquement confirmées. Après une longue convalescence il est devenu indolent, ne prenant plus de décisions.

A 27 ans, il est victime d'un accident : renversé par un tramway, il frappe le sol de sa tête ; il n'a que des contusions banales, sans perte de connaissance. Deux ans après il s'aperçoit qu'il boite légèrement. Un rapport d'expertise fait à ce moment relate : parésie radiculaire dissociée du sciatique gauche avec prédominance au niveau des muscles antéro-externes de la jambe.

Durant les années suivantes, il remarque qu'il est gêné dans ses mouvements et symétriquement aux membres et à la face.

ANTÉCÉDENTS.

1) Génération des parents : aucune dystrophie musculaire, aucune lésion oculaire ne sont signalées.

2) Même génération : un frère pléthorique, atteint de diabète depuis une dizaine d'années.

3) Pas d'enfants.

Etude de la force et de l'atrophie musculaires.

L'amyotrophie est importante, frappant à peu près toute la musculature. On note néanmoins une prédominance aux jambes, aux avant-bras et à la face : les temporaux, les masséters et les sterno-cléido-mastoïdiens sont particulièrement atrophiés. La langue est indemne et remue normalement. Les omoplates sont saillantes et décollées. La force musculaire est relativement bien conservée par rapport à l'amyotrophie. Cependant, dans l'occlusion des yeux, la paupière supérieure peut être facilement soulevée. Le clignement des paupières est impossible à droite, très difficile à gauche, entraînant une déviation de la bouche et de la face. Les narines se dilatent correctement ; les lèvres ne sont pas tombantes. Les mouvements de succion sont possibles ; le sifflement, le gonflement des joues peuvent être réalisés.

Au tronc, le passage de la position couchée à la position assise est difficile ; l'accroupissement et le redressement sont impossibles sans des points d'appui très stables.

Aux divers segments de membres, les mouvements ont une force presque normale. Le malade ne peut cependant s'élever sur la pointe des pieds.

Étude de la myotonie.

1^o) *Myotonie volontaire.*

Elle est cliniquement très nette. Après avoir fermé le poing, la décontraction ne se fait que lentement. Cette myotonie paraît conditionner, du moins en partie, la parole légèrement embarrassée, monotone et traînante, le peu de mobilité du regard, ainsi que la démarche qui est lente.

2^o) *Myotonie mécanique.*

La percussion directe des muscles entraîne une contraction qui dure 10 à 15 secondes. Cette contraction est inégalement répartie, plus intense dans la zone directement percutée, paraissant s'accompagner alors de contractions fibrillaires et fasciculaires. La recherche du myoedème donne une réponse nettement positive, surtout sur le biceps brachial.

La myotonie n'est pas exagérée par l'émotion, le froid ou le serrement du muscle à sa racine par un garrot.

3^o) *Myotonie électrique* (docteur LEVÈRE).

L'excitation nerveuse est à peu près conservée aux racines des membres.

Hypoexcitabilité faradique des muscles des bras, de l'avant-bras et de la main. Au courant galvanique, contraction galvano-tonique aux muscles du bras.

Les muscles des extrémités sont inexcitables. L'excitation du sciatique poplité externe et du tibial postérieur ne provoque que des contractions minimes, difficilement visibles.

Étude des signes dystrophiques.

— La calvitie date de l'âge de 17 ans. Des cheveux ne persistent qu'en une légère bande, fins et clairsemés, dans les régions temporales et occipitales. La queue du sourcil est un peu moins fournie, les poils de la barbe sont clairsemés. La pilosité ventrale et pubienne est normale. Le dos est à peu près glabre, ainsi que les jambes dont la face externe ne porte quelques poils. La peau est sèche, sans autre particularité. Les ongles sont normaux. Un molluscum pendulum et quelques taches café au lait existent dans la région lombaire.

— La denture est en bon état.

— Le corps thyroïde est d'apparence normale. Le métabolisme basal est diminué de 19 pour cent.

— La selle turcique présente un orifice rétréci. Il existe une calcification partielle de la faux du cerveau.

— L'atrophie testiculaire est presque complète et a toujours existé. Les fonctions génitales s'accomplissent normalement mais rarement.

EXAMEN OPHTALMOLOGIQUE (Professeur DÉJEAN).

Les pupilles sont paresseuses à la lumière et à l'accommodation. Pas de cataracte.

La polyurie est de 4 à 5 litres par jour.

EXAMEN GÉNÉRAL.

Examens neurologiques.

La réflexivité tendineuse est, dans l'ensemble, diminuée. Les réflexes rotuliens sont faibles. Les réflexes achilléens sont absents. Les crémasteriens et les abdominaux sont conservés.

Les réflexes de posture sont diminués. Il existe un ballotement important des pieds et des mains. Les pieds ont une tendance inverse en dedans.

Nous n'avons pas retrouvé de signes d'hyperexcitabilité neuro-musculaire. Les manœuvres de Chvostek et de Trousseau ne donnent rien de particulier.

Les sensibilités sont normales à tous les modes.

Le malade sue facilement.

Les pupilles réagissent bien à la lumière, la décontraction paraît plus lente que normalement.

Le psychisme est très peu diminué.

Examen cardiovasculaire.

Le pouls est très lent, aux environs de 55. Cette bradycardie, aux dires du malade, aurait toujours existé. La tension artérielle est basse ($9 \frac{1}{2}$ - 5 Vaquez auscultatoire).

Le foie et la rate sont normaux.

EXAMENS HUMORAUX.

Urines : créatinurie 0,05 par litre ; créatininurie 0,56. Faible concentration urique et chlorurée.

Sang : azotémie 0,38 ; cholestérol 1,58 ; glycémie 1,10 ; calcémie 0,080 ; phosphore (en PO_4) 0,126 ; potassium (sérum) 0,26, (globules) 5,84. Les réactions sérologiques de la syphilis sont négatives.

La formule sanguine ne montre pas d'anomalie. Myélogramme : présence d'un plasmocyte d'aspect très spécial avec des goutelettes dans son protoplasme. (Docteur DESMONT.)

Liquide céphalo-rachidien : normal.

OBSERVATION V

Alex... Marc..., 36 ans. (Malade hospitalisé dans le service de Neurologie ; observation due à l'obligeance de Monsieur le professeur EUZIERE) (1)

ANTÉCÉDENTS.

Sans antécédent familial.

Antécédents personnels : signale une scarlatine, une fracture des deux bras à 7 ans, à 10 ans une fracture du bras droit. Soigné pour ulcère d'estomac de 13 à 15 ans ; néphrite à 16 ans, fracture de côtes à 20 ans. Il signale en outre, depuis l'âge de 20 ans, une calvitie. Il a remarqué en même temps l'éclaircissement de la queue des sourcils.

Le début apparent de la maladie remonterait à mars 1940. Il est alors hospitalisé à Saint-Quentin pour entérite aiguë ayant duré une dizaine de jours avec coliques, diarrhée, dysurie, fièvre à 40° pendant 3 jours. Quatre jours après, fourmillements dans les mains et les avant-bras, impression de lassitude intense ; « soubresauts musculaires » à la face externe des bras. Le lendemain, impossibilité de desserrer la mâchoire, constriction qui n'a cédé qu'au bout d'un moment et a disparu après plusieurs efforts de mastication mais réapparaissait ensuite.

Etude de l'atrophie musculaire.

Elle atteint la face et le cou : faiblesse des orbiculaires, facies inexpressif, ptosis bilatéral, lèvres amincies ; atrophie des temporaux avec saillie de l'apophyse zygomatique ; la joue gonflée résiste mal à la pression ; atrophie considérable des sterno-cléido-mastoïdiens qui se laissent facilement soulever lorsqu'on passe les doigts sous leur bord antérieur, en mettant ainsi en évidence leur amincissement. A la laryngoscopie, cordes amincies ; à noter dans la phonation une bascule en avant de l'aryténoïde gauche.

Etude de la myotonie.

1) *Myotonie volontaire*. — Elle atteint la face, le cou, les avant-bras et les mains. Le malade est obligé, le matin, de « dérouiller » la mâchoire, d'assouplir sa langue en la pliant entre ses dents ; dans la journée, il accomplit le même travail quand il est resté 1 ou 2 heures sans parler ; il prononce avec difficulté les R. Après extension du cou, il est gêné pour baisser la tête. Les premiers mouvements de rotation du cou sont également difficiles.

(1) Observation publiée à la *Soc. des Sc. méd. et biol. de Montpellier*, le 13-6-1941, par MM. J. EUZIERE, R. LAFON et N. DUC.

Quand le malade serre le poing, il est obligé de porter la main en flexion et en abduction pour étendre les doigts ; ce sont l'index et le pouce qui s'ouvrent les premiers. Il ne peut faire les marionnettes qu'au bout d'une demi-minute d'essai.

Cette myotonie s'exagère avec le froid.

2) *Myotonie mécanique*. — La percussion des masses musculaires de la main, de l'avant-bras, du pied, des mollets, amène la contraction prolongée des segments correspondants. La réponse des réflexes ne se produit qu'après plusieurs percussions du tendon rotulien.

La percussion du bord supérieur du trapèze amène une légère rotation de la tête du même côté, celle des muscles de la face amène un rictus prolongé par traction de la commissure labiale.

3) *Myotonie électrique*. — La réaction myotonique est obtenue par excitation itérative à assez forte intensité à la face sur tout le territoire du facial moyen et inférieur ; au trapèze elle est assez discrète ; au membre supérieur elle existe sur tout le territoire du médian, du cubital et du radial à l'exclusion du triceps avec prédominance au niveau du cubital et à l'extrémité du membre ; elle n'existe pas au deltoïde et au biceps. Au membre inférieur elle est beaucoup moins marquée et à peu près localisée au territoire du sciatique poplité externe.

Signes accessoires.

— Calvitie fronto-pariétale, signe de la queue du sourcil.

— Amaigrissement de 18 kilogrammes en un an.

— Troubles électrocardiographiques : bas voltage.

— Signes oculaires : acuité visuelle et examen oculaire normaux.

A la lampe à fente, quelques points extrêmement réfringents et brillants disséminés dans l'épaisseur du cristallin ; il y a peut-être aussi un très léger voile diffus central sous-capsulaire antérieur et postérieur. On ne peut pas parler de cataracte, mais étant donné qu'il s'agit de maladie de Steinert, c'est peut-être le début d'une opacification. (Dr VIALLEFONT.)

— Le métabolisme basal est diminué de 20 p. cent.

— Il existe un épaissement de la paroi de la voûte crânienne.

EXAMENS HUMORAUX.

Urines : créatine 0,05 ; créatinine 1 g. 03 par litre, 2 g. 06 par 24 heures.

Sang : calcémie 0 g. 092 par litre ; phosphate (en PO₄) 0,112 ; phosphatases 14 unités Cayla.

Numération et formule globulaire : normales.

Sérologie : réactions négatives.

Le liquide céphalo-rachidien n'a pu être examiné, la ponction lombaire ayant été refusée par le malade.

Conclusions

I. — A côté de la myotonie atrophique, maladie héréditaire, des formes acquises ont été décrites. Néanmoins les divers facteurs extérieurs incriminés : infections, avitaminoses, intoxications, traumatisme, paraissent uniquement jouer le rôle de facteurs déclenchants. La myotonie atrophique pourrait être considérée uniquement comme une maladie héréditaire.

II. — Au point de vue clinique, la maladie se caractérise par l'association d'un syndrome musculaire à un syndrome neuro-endocrino-sympathique.

Le **syndrome musculaire** se traduit par une atteinte du **muscle strié** et du **muscle cardiaque** ; le muscle lisse est généralement intact. L'amyotrophie et les phénomènes myotoniques caractérisent les lésions du muscle strié. L'*amyotrophie* se localise avec prédilection aux muscles de la face, masticateurs, sterno-cléido-mastoïdiens, aux muscles des avant-bras. Enfin, aux membres inférieurs, les muscles de la loge antéro-externe de la jambe, ceux de la loge antérieure de la cuisse peuvent être touchés.

Les phénomènes myotoniques se traduisent par :

- une myotonie volontaire, individualisée sur les muscles fléchisseurs de la main, les muscles de la langue ;
- une myotonie mécanique, mise surtout en évidence par la percussion des muscles de l'éminence thénar ;
- une myotonie électrique avec galvano-contraction durable (HUET et BOURGUIGNON).

Les chronaxies musculaires sont très élevées. Les *courants d'action* diminués pendant la phase de décontraction lente.

Le muscle cardiaque est fréquemment atteint. Le cœur peut être augmenté de volume. Les troubles du rythme avec la bradycardie sont fréquemment observés. Les anomalies électrocardiographiques sont presque constantes, allant du simple allongement de PR jusqu'au bloc de la branche droite.

Le syndrome neuro-endocrino-sympathique est d'une assez grande richesse de signes.

Les glandes endocrines traduisent leur atteinte par des signes diffus, plutôt que par un syndrome endocrinien spécifique. L'atrophie testiculaire est fréquente ; les signes parathyroïdiens sont variables. Parmi les signes hypophyso-diencéphaliques on peut observer : une polyurie, une glycosurie, une obésité. Le goître est rare, le métabolisme basal assez souvent abaissé. Parmi les troubles des phanères, la calvitie, en général précoce, est un des symptômes les plus constants.

La cataracte, signe majeur, décrite dans la plupart des cas, est de plus assez souvent retrouvée chez les ascendants des malades.

L'étude du système végétatif peut révéler une *hypertonie vagale* qui répond à une excitabilité augmentée du système cholinergique. Parmi les troubles ostéo-articulaires observés, nous signalerons la fréquence relative du *spina bifida*.

L'*abolition des réflexes tendineux* est retrouvée dans la plus part de scas. Les troubles psychiques seraient assez fréquents, nous ne les avons pas constatés.

III. — D'après la conception uniciste de GUILLAIN et BOURGUIGNON, la maladie de Steinert ferait partie du groupe des « Myopathies » dont la forme aiguë correspondrait aux myopathies banales, la forme subaiguë à la myotonie atrophique, la forme chronique à la maladie de Thomsen.

Nous avons rappelé les relations cliniques qui pourraient exister entre ce groupe de myopathies et des dystrophies musculaires voisines : 7 dystrophies musculaires à évolution paroxystique (myasthénie, paralysie périodique), dystrophie à la limite des atrophies myélopathiques ; et nous avons envisagé de grouper les « Myopathies » en trois groupes :

- *myopathies myotoniques* ;
- *myopathies myasthéniques* ;
- *myopathies myatoniques*.

IV. — Nos recherches sur le muscle myotonique, ont porté sur l'étude histologique, physiologique, pharmacodynamique, de ce muscle, et ont essayé d'individualiser le rôle joué par la plaque myo-neurale dans ses lésions.

Au point de vue anatomique, le muscle perd sa striation et tend à prendre le *type histologique muscle lisse*. Si nous n'avons pu identifier des lésions de la plaque motrice, les lésions constatées au cours des myopathies rendent probable leur présence.

Au point de vue physiologique. Les modifications de la plaque terminale ont été étudiées d'après les notions qu'apporte la théorie humorale de la transmission neuro-musculaire. Nous avons dosé la cholestérinase dans le sang, le liquide céphalo-rachidien et les muscles : une nette diminution a toujours été trouvée.

Le taux de l'acétylcholine dans le muscle était très augmenté par rapport à celui du muscle normal.

Au point de vue pharmacodynamique. Après avoir fait l'étude de diverses substances qui aggravent ou améliorent la myotonie, nous avons utilisé chez un de nos malades **l'association Quinine-Vitamine C**. La quinine inhibant l'acétylcholine, la vitamine C suppléant la cholinestérase. Une telle thérapeutique basée sur les résultats expérimentaux que nous apportons a amené une nette amélioration chez un malade.

En nous basant sur les résultats de ces trois études nous avons interprété la contraction myotonique comme un trouble primitif de la transmission neuro-musculaire entraînant secondairement une diffusion de l'acétylcholine dans le muscle. Les troubles de la plaque motrice responsables de la myotonie provoqueraient dans un second stade l'atrophie musculaire.

V. — Parmi les nombreuses théories pathogéniques émises, nous en avons retenu deux : **la théorie neuro-végétative et la théorie endocrinienne.**

D'après la première, la maladie serait due à une atteinte des centres végétatifs cérébraux ou médullaires ; les troubles musculaires et endocriniens étant coordonnés à l'atteinte de ces centres.

D'après la seconde, une déficience des glandes endocrines, en particulier des parathyroïdes, pourrait expliquer la maladie.

Les lésions de la plaque myo-neurale, responsables des phénomènes myotoniques et de l'atrophie musculaire, ne sauraient être envisagées au cours de la maladie de Steinert comme primitives. Il est possible qu'à la plaque terminale se centralisent des influences végétatives et endocriniennes ou mieux, en acceptant l'interprétation d'AMYOT, une influence hypophyso-diencéphalique (interprétation qui groupe les deux théories envisagées).

Enfin une dernière hypothèse peut être envisagée en élevant le problème pathogénique sur le terrain de la **génétique** et en invoquant une cause héréditaire aux diverses manifestations de la maladie. Il pourrait en résulter une *débilité constitutionnelle du synapse neuro-musculaire et peut-être des autres synapses (centraux, végétatifs et neuro-endocriniens)*.

VI. — Parmi les moyens thérapeutiques, quelques substances peuvent améliorer la maladie,

— soit en agissant sur la plaque terminale : **Vitamine C**,
Quinine,

— soit en agissant sur la trophicité du muscle : **Vitamine E**,
Vitamine B₄.

BIBLIOGRAPHIE

- ABADIE, BERGOUIGNAN et VERGER. — Amyotrophie associée du type Steinert et du type Charcot-Marie. (*Sud méd. et chirurg.*, 15 avril 1937, p. 226.)
- AGID (R.), BEAUVALLET (M.) et MINZ (B.). — Sensibilisation par la vitamine B₁ de l'intestin isolé du rat et de l'appareil circulatoire du chat à l'action de l'acétylcholine. (*C. R. Soc. Biol.*, 1937, t. CXXVI, pp. 982-984.)
- ALDREN TURNER (G.-W.). — Myopathie congénitale simulant une maladie d'Oppenheim. (*Congrès neurologique international*, 1939 in *R. N.*, 1939, t. II, p. 393.)
- ALLEN (J.-H.) and BARER (G.-G.). — Cataract of dystrophia myotonica. (*Arch. Ophth.*, 1940, 24, pp. 867-884.)
- ALLIEZ (J.). — Diagnostic des amyotrophies. (*Marseille médical*, 1934, t. LXXI, n° 4.)
- ALTENBURGER (H.). — Electrodiagnostik (einschließlich Chronaxie und Aktionsströme). (In *Handbuch der Neurologie*, Bumke et Foerster, t. III, Berlin, 1937.)
- AMYOT (Roma). — Maladie de Steinert sans myotonie. Syndrome pluri-glandulaire. Hypothèse pathogénique. (*Presse méd.*, 1938, p. 188.)
- ANDRÉ. — Le traitement des myopathies (méthode de Ken Kuré et Okinaka). (*Thèse*, Lyon, 1936.)
- ANDRÉ-THOMAS et AJURIAGUERRA (J.). — Sur un cas fruste de maladie de Steinert. (*Soc. Neur. Paris*, (3-6-37)'; in *R. N.*, 1937, vol. I, p. 754.)
- D'ANTONA (I.). — Sur la pathogénie diencéphalique probable de certaines formes de myopathie progressive. (*Minerva Medica*, 1935, t. I, p. 355.)
- ANTOPOL (W.), GLAUBACH (Susi) and GLICK (David). — Cholinestérase

- in blood serum and duodenum of beriberi pigeons. (*Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 1939, t. XLII, pp. 679-683.)
- BABONNEIX. — La réaction myotonique. (*Gaz. des Hôpitaux*, 1913, pp. 2205-2214.)
- BABONNEIX. — Maladie de Thomsen, étude clinique. (*Gaz. des Hôpitaux*, 10 Xbre 1932.)
- BACQ (Z.-M.). — L'acétylcholine et l'adrénaline ; leur rôle dans la transmission de l'influx nerveux. (Masson, Paris, 1937.)
- BACQ (Z.-M.). — Nerfs cholinergiques et nerfs adrénargiques. (XVI^e Congrès international de Physiologie, Zurich, 1938.)
- BACQ (Z.-M.) and BROWN (G.-L.). — Pharmacological experiments on mammalian voluntary muscle, in relation to the theory of chemical transmission. (*Journ. Physiol.*, 1937, t. LXXXIX, p. 45.)
- BAETJER (A.-M.). — Relation of K to the contraction of mammalian skeletal muscle and its similarity to the effect of sympathetic stimulation. (*Amer. Journ. Phys.*, 1934, t. CIX.)
- BARTSTRA (H.-K.-G.) et ZIJLSTRA (R.). — Eine Mischform von Myopathie, Myotonie, Myasthenie mit einigen anderen zum Teil hereditären Symptomen. (*Deutsche Zeitscher. f. Nervenheilk.*, 1939, p. 149, n° 3-4, pp. 141-159.)
- BAUDOUIN (A.) et FISCHGOLD (H.). — Les phénomènes bio-électriques du système nerveux et leurs applications possibles à la médecine. (*Journal de Radiologie*, 1938, t. XXII, p. 401.)
- BAUMEL (J.), BERT (J.-M.) et BÉTOULIÈRES (P.). — Myopathie de type péronier avec gros déficit intellectuel et hypertrophie cardiaque idiopathique. (*Société médico-chirurgicale des Hôpitaux libres*, 1^{er} semestre 1939.)
- BAYER et WENSE. — Die Beeinflussung der Acetylcholinwirkung durch Histamin. (*Naunyn Schniedeberg's Arch.*, 1936, t. CLXXXII, p. 533.)
- BECKER (P.-E.). — Les causes de la variabilité intrafamiliale de la forme dominante de la myopathie (Congrès neurologique international de Copenhague, 1939 ; in *R. N.*, 1939, t. II, p. 394.)
- BERLUCCHI (Carlo). — Sur une forme spéciale de psychasthénie grave avec myosclérose. Contribution à l'étude des troubles psychiques, dans les myopathies. (*Rivista di Patologia nervosa e mentale* 1934, t. XLIV, pp. 454-558.)
- BERKMANN — Hyperthyroïdisme associé avec dystrophie myotonique. (*Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, 1^{er} mai 1937, t. X, pp. 273-275.)

- BERT (J.-M.) et BARATI (H.). — Le cœur dans les myopathies. (*Montpellier médical*, 1942, p. 13.)
- BÉTHOUX. — L'unité des myopathies. (*Gaz. méd. de France et des Pays de langue française* (sect. de Lyon), 1^{er} avril 1939, p. 407.)
- BIELSCHOWSKY (M.), MAAS (O.), OSTERTAG (B.). — Uber Dystrophia myotonica. (*Volume jubilaire du professeur G. MARINESCO* (1933), p. 71.)
- BINET, KIJINOW et WELLER. — Le glutathion dans les tissus du chien hypophysoprive. (*C.R. Soc. Biol.*, t. CXX, 1935, p. 589.)
- BLAIN (H.-A.) et STREETS. — A histological problem concerning the condition at the nerve endings in skeletal muscle. (*Proc. Soc. exper. Biol.*, t. XLII, 1939, p. 4.)
- BOETERS (H.). — Uber Myotonia. (Leipzig, 1935, *Georg Thilme*.)
- BOUCHET (M.), JULIEN (A.), VINCENT (D.) et VUILLET M.). — Sur la diffusion de l'acétylcholine à partir du cœur d'*Hélix pomatia*. (*C. R. Ac. Sc.*, 1938, 208, pp. 460-462.)
- BOURGUIGNON (G.). — La chronaxie chez l'homme. (Paris, *Masson*, 1923.)
- BOURGUIGNON (G.). — La chronaxie dans les affections myopathiques. (*V^e Congrès international de Physiothérapie*, Liège, 14-18 septembre 1930.)
- BOURGUIGNON (G.). — Essai de synthèse de toutes les affections myopathiques à l'aide de la chronaxie. (*Congrès neurologique international*, Berne, 1931,; in *R. N.*, 1931, t. II, p. 539.)
- BOURGUIGNON (G.) et HUMBERT. — Double contraction et double chronaxie du muscle strié normal de l'homme et des mammifères. Analyse par les courants progressifs. (*Bulletin officiel de la Société française d'Electrothérapie et de Radiologie*, décembre 1936.)
- BOURGUIGNON (G.), FAURE-BEAULIEU (M.) et DESCLAUX (P.-L.). — Dystrophie musculaire avec altérations osseuses et chronaxies de myotonie. (*La Semaine des Hôpitaux de Paris*, septembre 1942, p. 237.)
- BREMER (F.), MOLDAVER (J.). — Mécanisme de la transmission neuromusculaire. (*C. R. Soc. Biol.*, 1938, t. CXXVII, pp. 352-355.)
- BREMER (F.), BONNET (V.), MOLDAVER (J.). — L'after discharge réflexe et la théorie neuro-chimique de l'activation centrale. (*Arch. int. Phys.*, 1942, t. LII, p. 215.)
- BRISCOE (G.). — La quinine dans la myotonie congénitale; son antagonisme vis-à-vis de la prostigmine. (*Lancet*, 1939, vol. 236, p. 1151.)

- BROWN (G.-L.). — Transmission at nerve endings. (*Physiological Reviews*, 1937, t. XVII, pp. 485-513.)
- BROWN (G.-L.). — Neuromuscular and ganglionic transmission. (XVI^e Congrès international de Physiologie, Zurich, 1938.)
- BROWN (G.-L.), DALE (H.-H.) et FELDBERG (W.). — Réaction of the normal mammalian muscle to acetylcholine and to eserine. (*Journ. Phys.*, 1936, t. LXXXVII, p. 394.)
- BROWN (G.-L.) and HARVEY (A.-M.). — Congenital myotonia in the goat. (*Brain*, 1939, p. 341.)
- BUCHTAL (F.) and LINDHARD (J.). — Direct application of acetylcholine to motor end plates of voluntary muscle fibres. (*Journ. of Physiol.*, 1937, t. XC, p. 82.)
- BUCHSTEIN (H.-F.). — Myotonic dystrophy (myotonia atrophica). Report of case. (*Proc. Staff Meet. MayoClin*, 1938, t. XIII, p. 366.)
- BUENO (R.). — Un cas de myotonie atrophique. (*Archivas de Neurobiologia*, t. XIV, 2, 1934, pp. 199-205.)
- BULBRING (E.) and BURN (J.-M.). — The sympathetic dilator fibres in the muscle of cat and dog. (*Journ. of Physiol.*, 1935, t. LXXXIII, p. 483.)
- BULBRING (E.) and BURN (J.-A.). — Bloodflow during muscle contraction and the Orbeli phenomenon in the dog. (*Journ. of Physiology*, 1939, t. XCV, pp. 203-235.)
- BUSSCHER (DE J.), MASSION-VERNIORY (L.). — Myotonie atrophique. Myopathies. Atrophie de Charcot-Marie. (*Journal belge de Neurologie et de Psychiatrie*, XXXIV, n^o 4, avril 1934, pp. 235-268.)
- CARDOT (H.) et FROMAGEOT (Cl.). — Propriétés générales du nerf et du muscle. Contraction musculaire. (Paris, Hermann, 1938.)
- CHAMBERLAIN (F.-L.), SENDER (J.) et ZWEMER (R.-L.). — Modifications électro-cardiographiques au cours des variations pathologiques expérimentales sur le potassium sanguin du chat. (*Amer. Heart J.*, t. XVIII, 1939, p. 458.)
- CHAUCHARD (P.). — Transmission chimique et excitabilité. (*P. M.*, 1939, n^{os} 83-84, p. 1494.)
- CHAUCHARD (P.). — Contribution à l'étude pharmacodynamique de l'aneurine. Action sur la conduction et la transmission nerveuse. (*C. R. Soc. Biol.*, t. CXXXV, 1941, p. 869.)
- CHAUCHARD (P.). — Action des vitamines B₁ et E sur l'excitabilité neuro-musculaire chez l'animal en dehors de toute carence. (*Bull. Acad. de Médecine*, t. CXXIV, 1941, p. 369.)

- CHAUCHARD (P.). — Mise en évidence de propriétés excitantes de l'acide ascorbique vis-à-vis du système nerveux. (*C. R. Soc. Biol.*, décembre 1941, t. CXXXV, nos 19-20, p. 1574.)
- CHAUCHARD (B.-P. et J.). — Excitabilité musculaire et subordination. (*C. R. Soc. Biol.*, 1940, t. CXXXIV, p. 539.)
- CHEVILLOT (Marc). — Le phénomène de Philipeaux-Vulpian. (*Thèse*, Alger, 1938.)
- CHORINE (V.). — Mode d'action du liquoïde dans la coagulation du sang. (*C. R. Soc. Biol.*, t. CXCv, 1941, p. 441.)
- CICARDO (V.-H.). — Action comparative du potassium et de l'acétylcholine sur les muscles de batracien. (*C. R. Soc. Biol.*, 1939, t. CXXXII, p. 505.)
- CICARDO (V.-H.) et MOGLIA (J.-L.). — Libération du potassium musculaire par l'acétylcholine. (*C. R. Soc. Biol.*, 1940, t. CXXXIV, p. 482.)
- CLAUDE (H.), COSTE (F.) et FAUVET (J.). — Etude d'un cas de dystrophie musculaire neuro-endocrinienne (myotonie atrophique) (*R. N.*, 1936, t. II, pp. 22-34.)
- COSTE (F.), MION (R.-J.) et SICARD (J.). — Un cas de syndrome endocrino-musculaire (hypothyroïdie et myotonie). (*Soc. méd. Hôp. Paris*, 5-2-43.)
- COSSA (P.). — Motilité statique et tonus musculaire. (In *Physiopathologie du système nerveux*, Masson et Cie, Paris, 1942.)
- COUTEAUX (J.). — Recherches sur l'histogénèse du muscle strié des mammifères et la formation des plaques motrices. (*Thèse*, Paris, 1941.)
- CROXATTO (H.), HUIDOBRO (F.), CROXATTO (R.) et SALVESTRINI (H.). — Action cholinestérasique du sang veineux pendant l'excitation musculaire directe et indirecte. (*C. R. Soc. Biol.*, 1939, t. CXXX, p. 236.)
- CUMINGS (J.-N.). — The potassium content of muscle in disease. (*Brain*, 1939, p. 153.)
- CUMINGS (J.-N.). — *Biochem. J.*, 1938, t. XXXIII, p. 642.
- CUMINGS (J.-N.) and MAAS (O.). — Blood changes in dystrophia myotonica. (*Brain*, 1939, p. 422.)
- CURSCHMANN (H.). — Dystrophie myotonique. (In *Handbuch der Neurologie*, Bumke et Foerster, t. XVI, Berlin, 1937.)
- DALE (H.-H.). — La médiation chimique dans le système nerveux périphérique et ses relations avec les glandes endocrines. (*Congrès neurologique intern. Copenhague*, 1939 ; in *R. N.*, t. LXXII, p. 347.)

- DALE (H.-H.) and FELDBERG (W.). — Chemical transmission at motor nerve endings in voluntary muscle. (*Journ. of Physiol.*, 1934, t. LXXXI, p. 39.)
- DALE (H.-H.), FELDBERG (W.) and VOGT (M.). — Release of acetylcholine at voluntary motor nerve endings. (*J. of Physiol.*, 1936, t. LXXXVI, pp. 353-380.)
- DARRÉ, MOLLARET, ZAGDOUN (Mme) et ŒHMICHEN (Mlle). — Hypertrophie musculaire généralisée du nourrisson et hypothyroïdie congénitale (syndrome de Debré et Sémelaigne). (*R. N.*, 1939, t. I, pp. 249-281.)
- DEREUX et BAUDU. — Maladie de Thomsen, maladie de Steinert. Action de la quinine. (*R. N.*, 1938, vol. 2, p. 43.)
- DEVIC, MASQUIN et GALLAVARDIN. — Amyotrophie à topographie myopathique avec myotonie. Affection congénitale et familiale non évolutive. (*Société méd. Hôp. Lyon*, 24-2-42.)
- ECCLES et O'CONNOR. — The action of eserine on striated muscle. (*Journ. of Phys.*, 1939, t. XCV, p. 362.)
- EULENBURG (A.). — Ueber eine familiäre durch 6 Generationen verfolgbare Form congenitaler paramyotonie. (*Neurologisches Centralblatt*, 5, n° 12, 1886, pp. 265-272.)
- FALIN (L.-J.) et KANAREJKIN (K.-F.). — Histopathologie der motorischen Nervenendigungen bei Myopathie und einigen verwandten Erkrankungen. (*Virchows, Arch.*, 307, 1941, p. 523.)
- FAURE-BEAULIEU (M.) et DESBUQUOIS (G.). — Dystrophie myotonique. Etude biochimique du syndrome endocrinien. (*R. N.*, 1928, t. I, p. 713.)
- FAURE-BEAULIEU et GENTY. — Origine centrale des myotonies. (*La Médecine*, 1936, II, pp. 117-122.)
- FELDBERG (W.) et MINZ' (B.). — Die Wirkung von Acetylcholin auf die Nebennieren. (*Arch. f. exper. Pathol.*, 1931, t. CLXIII, p. 65.)
- FELDBERG (W.) et GUIMARAIS (J.-A.). — The liberation of acetylcholin by potassium. (*Journ. Physiol.*, 1936, t. LXXXVI, p. 306.)
- FENN (W.-O.). — Electrolytes in muscle. (*Physiol. Rew.*, 1936, t. XVI, p. 450.)
- FIZHAUT (L.). — Myopathie avec paralysie périodique des extrémités. (*Soc. Neur. de Varsovie* (27-2-36) ; in *R. N.*, 1936, t. II, p. 645.)
- FLOTTE. — Étiologie toxi-infectieuse des myopathies progressives acquises de l'adulte. (*Thèse*, Lyon, 1932-33.)

- FOIX (Ch.) et NICOLESCO. — Lésions du système nerveux central dans la maladie de Thomsen et les myopathies. (*Annales d'Anat. pathol.*, mai 1924, pp. 298-324 et *C. R. Soc. Biol.*, 1924, p. 354.)
- FORSBERG (R.). — Essais thérapeutiques de la myopathie par le glyco-colle. (*Congrès neurologique international Londres*, 1935.)
- FORSBERG (R.). — Des rapports des glandes endocrines avec la fonction musculaire et considérations spéciales sur les myopathies. (*Congrès neur. internat. Copenhague*, 1939, ; in *R. N.*, t. LXXII, p. 362.)
- FRUGONI (C.). — Thérapeutique de la dystrophie musculaire progressive à base d'extraits pancréatiques. (*Il Policlinico*, XLIII, 1936, pp. 1187-1199.)
- GARCIN (R.), ROUQUÈS (L.), LAUDAT et FRUMUSAN. — Syndrome thom-sénien et syndrome myxœdémateux cliniquement associés. (*R. N.*, 1935, 2, pp. 59-90.)
- GAREISO (A.). — Dystrophie musculaire progressive avec myotonie et adiposité généralisée. (*Rev. Argent. Neurol. y Psiquiat.*, 1, 1935, pp. 407-421.)
- GENIEYS (R.). — Nature et signification de la zone de jonction myo-neurale. (*Thèse*, Lyon, 1927.)
- GENIVAL LONDRES. — Sur l'étiologie de la myotonie atrophique. (*R. N.*, 1935, t. I, p. 556.)
- GENIVAL LONDRES. — Sur un cas de myotonie atrophique. (*Arquivos Brasileiros de Neuatria e Psiquiatria*, XVII, n° 4, pp. 269-294.)
- GIL et LUEROL. — Cataracte et dystrophie musculaire. (*Arch. Ophthalm.*, Buenos-Aires, septembre 1931.)
- GIROUD et LEBLOND. — La vitamine C dans l'hypophyse. (*C. R. Soc. Biol.*, 1934, pp. 116, 629 et 1311.)
- GLICK (D.) and ANTOPOL (W.). — Cholinesterase and esthers of thiamine. (*Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 1939, t. XLII, pp. 396-399.)
- GUILLAIN (G.), BERTRAND (I.) et ROUQUÈS (L.). — Les lésions de la myotonie atrophique. (*Annales de Méd.*, 1932, p. 180.)
- GUILLAIN (G.) et ROUQUÈS (L.). — Le cœur dans la myotonie atro-phique. (*Annales de Médecine*, janvier 1932.)
- GUTTMANN. — Effets des médicaments dans la myotonie. (*Lancet*, 1939, v. 237, p. 879.)
- HAGUENAU (J.), LEFEBVRE (J.) et KAUFMANN (H.). — Etude clinique, électrique et humorale d'un syndrome endocrino-musculaire. Hypo-

- thyroïdie, galvanotonus généralisé, modifications de la cholestérinase sanguine. (*Bull. Soc. méd. Hôpitaux de Paris*, 1939, p. 994.)
- HAMILTON (A.). — Report of a case of hereditary muscular atrophy of the Charcot-Marie. — Tooth type associated cataract. (*Review of Neurology and Psychiatry*, 1911, vol. 9, p. 645.)
- HARVEY (A.-M.). — The mechanism of action of quinin in myotonia and myasthenia. (*J.M.A.A.*, 1939, t. II, p. 1562.)
- HARVIER (P.) et DECOURT (J.). — Sur un cas de myotonie atrophique avec bradycardie, polyurie et obésité. (*R. N.*, 1933, 2, pp. 468-479.)
- HÉDON (L.). — Créatininurie et contracture musculaire. (*Bull. Société de Chimie biologique*, t. XV, 1933, pp. 407-409.)
- HESNARD et BAYLE. — Sur l'affection myopathique dite myotonie atrophique. (*Sud. méd. et chirurg.*, 1934, t. LXVI, pp. 1145-1149.)
- HESSER (F.-H.), LANGWORTHY (O.-R.), VEST (S.-A.). — Muscle strength in myotonia atrophica improved by testosterone propionate. (*Endocrinology*, 1940, t. XXVI, pp. 241-243.)
- HINSEY (J.). — The innervation of skeletal muscle. (*Physiol. Rev.*, 1934, 14, pp. 514-585.)
- JEENER (R.) et POURBAIX (N.). — Sur les modifications de l'excitabilité du muscle strié des batraciens provoquées par l'injection intra-artérielle proche d'acétylcholine. (*C. R. Soc. Biol.*, 1939, t. CXXXI, p. 803.)
- JONESCO-SISESTI (N.) et STRĂSCU (M.-G.). — Considérations génétiques sur les maladies héréditaires des noyaux de la base du cerveau, sur les myopathies et la neurofibromatose de Recklinghausen. (*Congrès neurologique international Copenhague*, 1939; in *R. N.*, t. LXXII, p. 374.)
- JONG (H. DE). — Myotonie d'effort favorablement influencée par la quinine. (*R. N.*, 1939, 1, p. 165.)
- JUNG (A.). — L'hypocalcémie dans la dystrophie myotonique avec cataracte. (*Presse méd.*, 1930, p. 1125.)
- HIRSCHFIELD. — *Archives of Neurology and Psychiatry*, 1940, t. XLIII, n° 2, p. 403.
- HOUSSAY. — Asthénie des crapauds sans hypophyse. (*C. R. Soc. Biol.*, 113, 1933, pp. 465 et 472.)
- HUC. — La zone de jonction myo-neurale dans quelques cas pathologiques. (*Thèse*, Lyon, 1932.)
- KATZENSTEIN-SUTRO (E.). — Contribution à la dystrophie myotonique.

(*Archives suisses de Neurologie et de Psychiatrie*, 1938, vol. LXXII, fasc. 2, pp. 249-298.)

KESCHNER (Moses) et DAVIDSON (C.). — Dystrophia myotonica. (*Arch. Neur. Psych.*, 1933, t. XXX, p. 259.)

KEESER. — L'influence de certains médicaments sur la cholinestérase. (*Klin. Wschr.*, 1938, n° 51, p. 1811.)

KENNEDY et WOLF. — La quinine dans la myotonie et la prostigmine dans la myasthénie. (*Journ. of Am. Med. Ass.*, 16 janvier 1938, vol. CX, n° 3, pp. 198-202.)

KENNEDY and WOLF. — Experiments with quinine and prostigmine in treatment of myotonia and myasthenia. (*Arch. of Neur. and Psych.*, vol. XXXVII, n° 1, janvier 1937, p. 68.)

KIJMANN et STEIN. — Sur un cas de myotonie atrophique. (*R. N.*, 1935, t. I, p. 605.)

KLEIN. — Quelques expériences sur une malade atteinte de myotonie congénitale. (*Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde*, 1939, 25-11, p. 5559.)

KOLB (L.-C.), HARVEY (A.-M.) and WHITCHILL (M.-R.). — Quinine in myotonia dystrophy and congenital myotonia. (*John Hopkins Hosp. Bull.*, vol. LXII, p. 188, 1938.)

KOSTAKOW (St.) et DERIX (F.). — Etude de familles dans une souche à dystrophie musculaire et pronostic héréditaire de ses membres. (*Deutsches Archiv. fur. Klin. Med.*, t. CLXXX, 1937, pp. 585-606.)

KURE (K.), SCHIBA (T.), KAWAGUZI (K.) et OKINAKA (S.). — Über die Endigungen der extrapyramidalen Bahn mit akzessorischen Endplättchen parasymphatischer Natur. (*Zeit. f. Zellforsch.*, t. XIII, 1931, p. 276.)

KURE (Ken), OKINAKA (S.) et OSHIMA (K.). — Quatre autopsies de dystrophie musculaire progressive. (*Zeit. Neur. Psych.*, 155, 1936, pp. 157-177.)

KURE (Ken). — Pathogenesis of dystrophia musculorum progressive. (*Lancet*, 1928, I, p. 441.)

LAPICQUE (L.). — Le « myone », muscle strié élémentaire, la grappe neuromyotique, unité motrice. (*C. R. Soc. Biol.*, 1932, p. 1279.)

LAPICQUE (L.). — Nouvelle hypothèse sur le rôle de l'acétylcholine dans la transmission de l'excitation nerveuse au muscle strié. (*C. R. Soc. Biol.*, 1936, t. CXXII, p. 990.)

LAPICQUE (L.). — Rapport de la chronaxie à la vitesse du mouvement

dans les divers tissus excitables : nature dualiste du muscle. (*C. R. Soc. Biol.*, 1938, p. 688.)

LAPICQUE (L.). — La chronaxie et ses applications physiologiques. (*Hermann et Cie*, Paris, 1938.)

LAPICQUE (M.). — Sur les modifications de chronaxie des nerfs moteurs après sympathectomie. (*C. R. Soc. Biol.*, 1938, t. CXXIX, p. 727.)

LARUELLE, MASSION et MOLDAVER. — La quinine dans la myotonie ; la prostigmine dans la myasthénie. (*Soc. Neur. de Paris*, 4 nov. 1937.)

LANARI (R.). — Action caractérisante de l'acétylcholine sur la musculature striée des muscles myotoniques. (*C. R. Soc. Biol.*, 1937, t. CXXVI, p. 546.)

LANARI (A.). — Estudio farmacológico de los musculos, miotonicos. (*Arch. inter. Pharmacodyn. et Théor.*, 1939, t. LXI, pas 3^e, p. 360.)

LEMIERRE (A.), GARCIN (R.), LAPLANE (R.). — Sur une forme cachectique de myotonie atrophique. Edentation totale. Ebauche du signe d'Argyll-Robertson. (*R. N.*, 1932, t. I, p. 898.)

LEULIER (A.) et POMMÈ (B.). — Recherches sur le potassium musculaire. (*P. M.*, 1934, 29-8, p. 1353.)

LIESCH (Euzo). — Comportements des pupilles chez les myopathiques. (*Rassegna di Neurologia vegetat.*, 1938, pp. 81-91.?)

LINDSLEY (Donald B.) et CURNEN (Edward C.). — Etude électrophotographique de la myotonie. (*Archives of Neurology and Psychiatry*, V, XXXV, février 1936, pp. 253-269.)

MAAS (O.). — Etude de la myotonie atrophique. (*Congrès Neur. intern.* Londres, 1935.)

MAAS (O.). — Disturbance of sensibility in dystrophia myotonica. (*Brain*, 1938, t. LXI, p. 449.)

MAAS (O.). — Clinical features and traitment of dystrophia myotonica. (*M. Press.*, 1940, t. CCIII, pp. 202-207.)

MAAS (O.) and PATERSON (A.-S.). — The identity of myotonia congenita dystrophia myotonica and paramyotonia. (*Brain*, 1939, p. 198.)

MAGE (J.) et MOLDAVER (J.). — Myasthénie myopathique. (*Soc. belge de Neurologie*, 28-5-38 ; in *R. N.*, 1938, 2, p. 105.)

MARENZI. — Communications sur le métabolisme musculaire après hypophysectomie. (*C. R. Soc. Biol.*, 114, 1933, p. 394 ; 116, 1934, p. 53, p. 364, p. 457, p. 1035 ; 117, 1934, p. 56 ; 118, 1935, p. 489.)

- MARGAROT (J.) et ZAKAJHAN. — Le facteur syphilis héréditaire dans la genèse des myopathies. (*Gaz. méd. de France*, 15 août 1931.)
- MARKOW (D.-A.). — Chronaximetrie in der Physiologie und Pathologie des sensibel-motorischen Apparates beim Menschen. (*Deutsch. Zeitschr. für Nervenheilk*, 1933, CXXIX, p. 155.)
- MARINESCO (G.), JONNESCO-SISESTI (N.), SAGER (O.) et KREINDLER (A.). — Le tonus des muscles striés. Etude expérimentale et clinique. (Paris, Masson et Cie, 1937.)
- MARINESCO (G.) et KREINDLER (A.). — Etude sur le mécanisme physiopathologique de la myotonie. L'addition latente et la sommation indirecte de la fibre myotonique. (*R. N.*, 1938, 1, p. 756.)
- MARNAY (A.), MINZ (B.) et NACHMANSON. — Cholinestérase dans les terminaisons nerveuses du muscle strié. (*C. R. Soc. Biol.*, 1937, t. CXXV, p. 43.)
- MARNAY (A.) et NACHMANSON (D.). — Cholinestérase dans le muscle strié après dégénérescence du nerf moteur. (*C. R. Soc. Biol.*, 1937, t. CXXXVI, p. 785.)
- MASSION VERMIORY. — Un cas atypique de myotonie atrophique. (*R. N.*, 1936, 1, p. 439.)
- MAYER (L.) et LUHAN (A.). — Myotonica atrophyca with cataract. Three cases. (*Arch. Neur. Psy.*, 1933, t. XXX, p. 810.)
- MELDOLESI (Gino). — La myopathie primitive chronique progressive. (Un vol., 287 pages, Rome, 1935.)
- MENEELY (G.-R.). — The microscopic appearance of contractures of striated muscle. (*Anal. Rec.*, 1939, pp. 39 et 75.)
- MILHORAT (A.-T.). — Factors affecting the serum choline esterase activity. (*Journ. of Pharmacology*, 1938, vol. LXIII, p. 27.)
- MILHORAT (A.-T.). — Chemical and pharmacological studies on diseases of muscle. (*Arch. of Neur. and Psych.*, 1939, vol. XLI, p. 1250.)
- MINZ (B.). — Pharmakologische Untersuchungen am Blutegelpraeparat, zugleich eine Methode zum biologischen Nachweis von Acetylcholin bei Anwesenheit anderer pharmakologisch wirksamer körpereigener Stoffe. (*Arch. p. exper. Pathol.*, 1932, t. CLXVII, p. 5 et t. CLXVIII, p. 292.)
- MINZ (B.). — La sécrétion de l'adrénaline. Son mécanisme neurohumoral. (Hermann, édit., Paris, 1935.)
- MINZ (B.). — Le rôle de la vitamine B₁ dans la régulation humorale du système nerveux. (*Presse médicale*, 1938, p. 1406.)

- MINZ (B.). — Action de la quinine sur l'activité de l'acétylcholine et des ions potassiques. (Recherches inédites, 1942.)
- MOLLARET (P.). — Interprétation du fonctionnement nerveux par la notion de subordination. (Paris, Masson, 1937.)
- MOLLARET (R.) et RUDAUX. — Hypertrophie musculaire avec symptômes myotoniques et de constitution rapide chez une hypothyroïdienne latente. (*Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1939, pp. 818-824.)
- MOLLARET (P.) et SIGWALD (J.). — Hypertrophie musculaire généralisée de l'adulte à constitution rapide et myxœdème fruste concomitant, guéris par le traitement thyroïdien. Le problème des dystrophies musculaires des hypothyroïdiens. (*R. N.*, 71, 1939, pp. 513-547.)
- MONDON (H.) et PASQUET (P.). — Le cœur dans la myotonie atrophique (*Archives des Maladies du Cœur*, 1939, p. 401.)
- MONDON (H.), ARTUR (R.) et PASQUET (P.). — Myotonie atrophique chez un traumatisé du crâne. (*Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1939, p. 834.)
- MONNIER (Marcel). — La vitamine E et ses applications en neurologie. (*P. M.*, 1941, p. 1272.)
- MONNIER (A.-M.), BENOIT (P.-H.) et MONNIER (A.). — Propriétés générales du nerf et du muscle. (Paris, Hermann et Cie, édit., 1940, 88 p.)
- MORICHAU-BEAUCHANT (J.). — Etude critique du syndrome myasthénique. Essai sur la jonction myo-neurale. (Thèse, Paris, 1941.)
- NACHMANSON (D.). — Changements de la cholinestérase dans le muscle strié. (*C. R. Soc. Biol.*, 1938, p. 599, t. CXXVIII.)
- NACHMANSON et LEDERER (E.). — Sur quelques propriétés chimiques de la cholinestérase. (*C. R. Soc. Biol.*, 1939, t. CXXX, p. 321.)
- NAVARRO (E.). — Potasio en el musculo (nota previa). (*Annales d'Institut. d. Neurol. (Uruguay)*, 1939, II, p. 309.)
- NEEDHAM (D.-M.). — Red and white muscle. (*Physiol. Rev.*, 1926, vol. VI, p. 1.)
- NETTER. — Les atrophies musculaires associées aux affections hypophysaires. (Thèse, Paris, 1938.)
- NEVIN (S.). — A study of the muscle chemistry in myasthenia gravis, pseudo-hypertrophic muscular dystrophy and myotonia. (*Brain*, 1934, t. LVII, pp. 239-254.)
- NISHIYORI (K.). — Beitrag zur Histopathologie der Dystrophia musculorum progressiva. (*Fukuoka Acta Medica*, vol. XXIX, 1936, p. 49.)

- NOEL (R.). — Valeur et signification possible des variations morphologiques de la plaque motrice. (*Bull. Hist. appliquée*, sept-oct. 1942, p. 177.)
- NOEL (R.) et POMMÈ (G.). — Zone de jonction myo-neurale ou plaque motrice à l'état normal et dans quelques cas pathologiques. (*Ann. d'Anatomie pathologique*, 1935, p. 621.)
- ODY (F.) et METZGER (O.). — Le « grasping ». (*Chirurgie*, n° oct. 42 - mars 43, p. 337, *Imp. centrale S. A. Lausanne*.)
- PAGÈS (P.). — Contribution à l'étude pathogénique des myopathies. (*Thèse*, Montpellier, 1924.)
- PALIARD (F.), PLAUCHU (M.) et MOREAU (P.). — Syndrome de myotonie atrophique à marche rapide. (*Séance de la Soc. méd. des Hôp. de Lyon* du 20 déc. 1938, *Lyon méd.*, 12 mars 1939.)
- PAPANICOLAOU (G.-N.) et FALK (E.-A.). — General muscular hypertrophy induced by androgeni hormone. (*Science*, t. LXXXVII, 1938, p. 238.)
- PARHON (C.-J.) et PARHON (Mlle). — Sur la cholestérinémie dans la myopathie primitive. (*Soc. Neur. Paris* (5-7-23); in *R.N.*, 1923, t. II, p. 85.)
- PAULIAN (Dem.), BISTRICEANU (I.) et FORTUNESCO (G.). — Les myopathies primitives progressives. (Paris, Maloine, éd., 1939, 218 p.)
- PAULIAN et CONSTANTINESCO (G) — L'électrocardiogramme dans la myotonie et la myopathie (*Archives de Neurologie*, Bucarest, 1939, n° 3, p. 225)
- PERGOLA — Syndromes myo-pa-thy-roï-diens simples ou associés (*Thèse*, Paris, 1936)
- PICHETTE (H) et DESROCHERS (G) — Myotonie atrophique hérédofamiliale avec cataracte (*Bull Soc méd Hôp Univ Québec*, 1935, t II, p 33)
- PLATTNER et KRANNICH — Uber das Vorkommen eines acetylcholinartigen Körpers in den Skelettmuskeln. (*Pflügers Arch*, 1932, t CCXXIX, p. 730)
- PLEGSMAS (W) — Dysfonction sudoripare au cours des maladies des muscles (*Nederl Tijdscher v Geneesk*, 18 mars 1939, n° 11, p. 1285)
- POINSO (R) et POURSINES (Y.). — Considérations anatomiques et pathogéniques sur les myopathies. (*Rev. franç. Endocrinologie*, oct. 1934 pp. 355-389.)

- POMODORO (J.-G.). — Données électrocardiographiques sur l'action de l'acétylcholine sur le myocarde de l'homme. (*Rass. internat. di Clin. et Thérap.* Naples 19-2-32 p. 159.)
- PONCHER (H.-G.) et WOODWARD (H.). — Pathogenesis and treatment of myotonia congenita. (*Amer. Journ. Dis. Children* 1936 t. LII p. 1163.)
- PONCHER (H.-G.) et WADE (W.-H.) — Blood cholinesterase in myotonia congenita and myasthenia gravis (*Arch. of Neur. and Psych.* juin 1939 pp 212-220)
- PUDDU (V) et MUSSAFIA (A) — L'électrocardiogramme dans la dystrophie musculaire progressive (*Archives des maladies du cœur* 1939 p. 958.)
- RAABE (S.). — Studien über Funktionen von Ascorbinsäure und Glutathion beim lebenden Tier unter besonderer Berücksichtigung des Esterasenhaushaltes. (*Biochem. z.* 1938, t. CCXCVIII p. 141.)
- RAKOTO-RATSIMAMANGA. — Rapports de l'acide ascorbique et de l'activité musculaire. (*C. R. Soc. Biol.* 1937, p. 1134, t. CXXVI.)
- RATHERY (F.), MOLLARET (P.) et WAITZ (R.). — Myopathie myotonique avec signe de Chvostek. Etude humorale. Rôle de l'insuffisance parathyroïdienne. (*Bull. et mém. Soc. méd Hôp Paris*, 1930, p. 395.)
- RANVIER (L.). — Leçons d'anatomie générale sur le système musculaire. (Paris, Delahaye, édit., 1880.)
- RAVIN (Abe). — Studies in dystrophia myotonica. Experimental studies in myotonia. (*Arch. of Neur. and Psych.*, 1940, pp 649-681.)
- RAVIN (A.). — Observations on denervated muscle in relation to myotonia. (*Amer. Journ. Phys.*, nov. 1940, t. CXXXI, pp. 216-227.)
- RAVIN (A.) and WARING (J.-J.). — Dystrophia myotonia nature and occurrence. (*Am. Int. Med.*, 1940, t. XIII, pp. 1174-1183.)
- RAVINA (A.) et PLECHET (A.) — Le traitement des dystrophies musculaires (myopathies) et de la sclérose latérale amyotrophique par la vitamine E. (*P. M.*, 1940, nos 86-87, p. 886.)
- RAVINA (A.) et PECHER (Y.). — Un cas de myotonie atrophique. (*P. M.*, 1941, p. 1279-1280.)
- REGINSTER (A.). — Recherches sur le potassium diffusible et non diffusible du muscle. (*Arch. internat. Physiol.*, 1937, t. XLV, pp. 69-74.)
- RIBADEAU-DUMAS (C.). — La paralysie périodique familiale. (*Thèse*, Paris, 1934.)
- RIMBAUD (L.). — *Précis de Neurologie*, 1942, 3^e édit. Paris, Doin.

- RITTMEISTER (J.-F.). — Constatations psychiques dans une famille atteinte de myotonie atrophique. (*Schweizer Archiv. für Neurologie und Psychiatrie*, 1939, t. XLIII, n° 2, pp. 329-359.)
- ROJAS (P.), SZEPESENWOL (J.) et RESTA (L.-S.). — Influence du curare et de l'excitation sur la structure de la plaque motrice. (*C. R. Soc. Biol.*, 1939, t. CXXI, p. 295.)
- ROJAS (P.), SZEPESENWOL (J.) et RESTA (L.-S.). — Action des substances dites curarisantes sur la plaque motrice. (*C. R. Soc. Biol.*, 1940, t. CXXXIII, p. 332.)
- ROUQUÈS (L.). — La maladie de Steinert. (*Thèse*, Paris, 1931, Bibliog.)
- ROUQUÈS (L.). — Myotonie atrophique et insuffisance parathyroïdienne. (*Ann. Médecine*, t. XXXI, 1932, p. 167.)
- ROUQUIER (A.). — Les fonctions du lobe préfrontal. Son rôle moteur homolatéral. (*Gaz. Méd. France*, octobre 1939, p. 877.)
- ROUQUIER et CHATAIN. — L'origine mésencéphalique primitive des myotonies atrophiques et des myopathies. (*Annales de Méd.*, décembre 1935, p. 460.)
- ROUSSY (G.). — Les régulations neuro-hormonales et hormono-neurales (*Rapport aux journées méd. de Paris*, 1937 ; *Les régulations hormonales*, pp. 9-19.)
- ROTSCHILD. — Quinine dans la myotonie et prostigmine dans la myasthénie. (*Journ. Amer. Med. Assoc.*, 15 janvier 1938, vol. CX, n° 3, p. 202.)
- RUSSEL (W.-R.) and STEDMAN. — Remarques sur la myotonie. (*Lancet*, 1936, t. II, p. 741.)
- SALMON (Alberto). — Les réactions myodystoniques. (*Giornale di Psichiatria et di Neuropathologia*, LXIV, fasc. 23, 1936, pp. 188-197.)
- SCHAEFFER (H.). — Rôle de la vitamine B₁ dans la genèse et le traitement de certaines affections du système nerveux central. (*P. M.*, 1940, p. 638.)
- SCHEMAN, LEWIN et SOSKIN. — Pseudohypertrophie-muscular dystrophy (*Journ. Amer. Med. Assoc.*, 17 décembre 1938, vol. III, n° 25, p. 2265.)
- STEDMAN and EASON. — Choline esterase. (*Biochemic Journ.*, 1932, vol. XXVI, p. 2056.)
- STONE (S.). — Treatment of muscular dystrophies and allied conditions. (*Journ Amer Med. Assoc.*, 1940, t. CXIV, pp. 2187-2191)
- STRISCO (G.). — Syndromes héréditaires dominants et récessifs dans

- quelques maladies héréditaires du système nerveux. (*R. N.*, 1937, 1, p. 324.)
- SOAJE ECHAGUE (E.). — Effets de la vératrine sur le courant d'action du cœur. (*C. R. Soc. Biol.*, t. CXXXIII, 1940, p. 319.)
- TIFFENEAU (M.) et SCHEINER (H.). — Différences de comportement du muscle lisse et du muscle strié vis-à-vis de l'acétylcholine. (*C. R. Soc. Biol.*, 1939, vol. CXXX, n° 12, p. 1223.)
- TINEL, SCHIFF et COURTOIS. — Syndrome myopathique associé au parkinsonisme post-encéphalique. (*Rev. N.*, 1928, t. II, p. 157.)
- TURON (René). — Amyotrophie Charcot-Marie et amyotrophies pouvant la simuler. (*Thèse*, Bordeaux, 1935.)
- ULHOA CINTRA (A.) et NAVAJAS (E.). — Estudo de un caso de « distrofia muscular progressiva com sindroma miastenico ». (*Ann. Paul. Med. Cir*, S.-Paulo, avril 1939, vol. XXXVII, n° 4, p. 635.)
- URECHIA (O.-I.), RETESEANU (Mme) et DRAGOMIR (I.). — Paramyotonie congénitale. Troubles dans les échanges du calcium sanguin. Traitement par la parathyroïde Richter. (*Bull. Soc. Med. Hôp. Paris*, 1932, p. 1430.)
- VAGUE (J.) et DUNAN (J.). — La créatine. Etude physio-pathologique. (*Masson*, Paris, 1939.)
- VERBIEST (M.-H.). — Observation sur le mécanisme de la convergence myotonique dans un cas de maladie de Steinert. (*Soc. N.*, 4-3-1937 ; in *R. N.*, 1937, 1, p. 387.)
- VERZAR (F.) et SOMOGUR (J.-C.). — Liberation of potassium from muscle by acetylcholine and muscle contraction and its absence after adrenalectomy. (*Nature*, t. CXCv, p. 781, 1940.)
- VOS (T.-A.). — La cataracte dans la myotonie atrophique. (*Annales d'Oculistique*, 1938, pp. 641-666.)
- VINCENT (Daniel). — L'acétylcholine et son rôle dans l'organisme animal. (*Thèse Sciences*, Lyon, 1938.)
- VINCENT (D.) et JULLIEN (A.). — Diminution de l'activité cholinestérasiq.ue du muscle après tétanos prolongé. (*C. R. Soc. Biologie*, décembre 1941, t. CXXXV, p. 1646.)
- VINCENT (D.) et SIRO (I.). — Recherches biologiques et pharmacodynamiques sur *Tabernanthe iboga* Baillon. (*Trav. des membres de la Soc. Chim. Biol.*, 1942, t. XXIV, p. 1354.)
- WACHOLDER et LEDEBOUR. — Untersuchungen über « tonische » und « nicht tonische » Wirbeltiermuskeln. (*Pflugers Arch.*, I, 1930,

- t. CCXXV, p. 627 ; II, 1930, t. CCXXVI, p. 255 ; III, 1930, t. CCXXVI, p. 274.)
- WACHOLDER (K.), PODESTA (H.-H.) und BRUSS (G.). — Unterschiede im Gehalt an Ascorbinsäure (Vitamin C) und in der Fähigkeit diese zu oxydieren und zu reduzieren bei biologisch verschieden beanspruchten Muskeln. (*Arch. f. ges. Physiol.*, 1937, t. CCXXXVIII, pp. 615-622.)
- WARING, RAVIN et WALTHER. — Etude sur la dystrophie myotônique. Caractères cliniques et traitement. (*Arch. of intern. Médecin. Ann.*, 65, n° 4, avril 40.)
- WEILL (Arthur) et KESCHNER (Moses). — Ein Beitrag zur Klinik und Pathologie der Dystrophia myotonica. (*Zeits f. d. ges. Neur. und Psych.*, 1927, t. CVIII, pp. 687-702.)
- WEISZ (St.). — Ueber die vegetative Innervation des quergestreiften Muskels II Mitt = Adrenalinwirkung bei der peripheren Muskel-dystrophie. (*Deutsch. Zeitsch. für Nervenheilk.*, 1931, CXXI, p. 34.)
- WILKIN. — Na, K, Ca, Mg et P content of skeletal and cardiac muscle, bladder and uterus. (*Proc. Soc. exp. Biol.*, t. III, 1934, p. 1117.)
- WILKINSON (H.-J.). — L'innervation du muscle strié. (*Bull. Hist. appl.*, 1931, p. 11.)
- WOLF (A.). — Quinine : An effective forme of treatment for Myotonia. Preliminary report of four cases. (*Arch. Neur. and Psych.*, 1936, t. XXXVI, p. 382.)
- WOLFF (R.), RAUGIER (M.) et BOUQUARD (A.). — Sur les variations du magnésium dans le muscle et dans le sang à la suite de contractions musculaires répétées. (*C. R. Soc. Biol.*, 1937, t. CXXIV, pp. 140-142.)
- YOSHIDA (T.). — Altérations du myocarde dans la myopathie primitive (*Acta medica Nagasakiensia*, t II, juin 1940, pp. 19-25.)
- YOSHIHO HIRATA et KAZUO SAZUKI. — Dystrophie musculaire progressive et vitamine C. (*Klinische Wochenschrift*, t. XVI, n° 29, 1937, pp. 1019-1022.)
-

TABLE DES MATIÈRES

Avant-propos	9
Introduction	11

CHAPITRE I

Etiologie de la myotonie atrophique	15
---	----

CHAPITRE II

Etude clinique de la myotonie atrophique	25
1) Le syndrome musculaire	27
a) Etude du muscle strié	27
b) Etude du muscle cardiaque	37
c) Etude du muscle lisse	43
2) Le syndrome neuro-endocrino-sympathique	45
a) Les signes endocrino-sympathiques	45
b) Les signes neurologiques et psychiatriques	55
3) Le syndrome humoral	62

CHAPITRE III

Les associations et parentés cliniques	67
--	----

CHAPITRE IV

Etudes sur le muscle myotonique	89
<i>a)</i> Etude histologique du muscle myotonique et étude anatomique de la myotonie atrophique.	91
<i>b)</i> Etude physiologique du muscle myotonique	109
<i>c)</i> Etude pharmacodynamique du muscle myotonique	130
<i>d)</i> Interprétation de la contraction myotonique	138

CHAPITRE V

Théories pathogéniques	145
-------------------------------------	------------

CHAPITRE VI

Traitement	163
Observations	169
Conclusions	185
Bibliographie	191

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je reste fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

En ma qualité de Censeur de
tour, j'ai lu la Thèse ayant pour
titre :

*La maladie de Steinert
et le problème de la
transmission neuro-musculaire*

par Pierre PASSOUANT

Je pense que la Faculté peut
en permettre l'impression.

Montpellier, le 12 Juin 1943.

Le Professeur,
L. RIMBAUD.

Vu :

Montpellier, le 12 Juin 1943.

le Doyen :
GIRAUD.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Montpellier, le 15 Juin 1943.

Le Recteur :
SARRAILH.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

